Série A, nº 4236
Nº d'ordre :
5087

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

MAXIME GUINNEBAULT

1re THÈSE. — Les modalités de l'excrétion rénale de l'eau, du sodium et du potassium.
Étude expérimentale a l'aide d'indicateurs nucléaires.

2e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le **devant la Commission d'examen.**

M. JOST..... *Président.*
MM. COUTEAUX.... } *Examinateurs.*
MOREL..... }

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VIe
1964

Série A, nº 4236
Nº d'ordre :
5087

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

MAXIME GUINNEBAULT

1re THÈSE. — Les modalités de l'excrétion rénale de l'eau, du sodium et du potassium.
Étude expérimentale a l'aide d'indicateurs nucléaires.

2e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le **devant la Commission d'examen.**

M. JOST..... *Président.*
MM. COUTEAUX.... } *Examinateurs.*
MOREL..... }

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VIe
1964

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen ..... M. ZAMANSKY

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
PRENANT	T	Anat. et Histol. comparée.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.
PRÉVOST	T	Chimie organique.
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).
AUGER	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du globe.
Mlle COUSIN	T	Biologie animale (S.P.C.N.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.
DRACH	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.) et Sédimentologie (Orsay).
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).
LUCAS R.	T	Recherches physiques.
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
MORAND	T	Physique Enseignement.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique expér. des Fluides.
PETIT	T	Biologie maritime.
QUENEY	T	Météorologie et dyn. atm.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie Physique.
THELLIER	T	Physique du globe.
L'HÉRITIER	T	Biologie générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
PONCIN	T	Mécanique générale.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
QUELET	T	Chimie organique.
GAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Géologie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffr. électron.
WIEMANN	T	Chimie organ. et structurale.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et phys. céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théories physiques.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie.
J.-P. MATHIEU	T	Physique Optique.
COUTEAUX	T	Cytologie.
MAY	T	Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie.
FELDMANN	T	Biologie végétale marine.
GUINIER	T	Physique des solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
SCHWARTZ	T	Calcul diff. et intégral.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD	T	Aviation (Techn. aéronaut.).
BRELOT	T	Calcul différentiel et intégral.
NORMANT	T	Synthèse organique.
BÉNARD	T	Chimie minérale.
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale appliquée.
MARÉCHAL	T	Optique théorique et appl.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition.
LELONG	T	Applic. de l'analyse à la géom.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comp.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANCON	T	Physique (S.P.C.N.).
GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géol.
GODEMENT	T	Mathématiques (M.G.P.).
PISOT	T	Technique math. de la Phys.
ROCH	T	Géologie.
SCHATZMANN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Géologie générale.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
RIZET	T	Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
Mme TONNELAT	T	Physique théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Électrotechnique générale.
BRUSSET	T	Chimie systématique.
M. LÉVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme CHAIX	T	Chimie biologique.
Mme HUREL-PY	T	Biologie végétale (P.C.B.).
PIAUX	T	Chimie (M.P.C.).
BRUN	T	Mécanique théorique des Fluides.
LEDERER	T	Chimie biologique (Orsay).
Mme DUBREIL	T	Mathémat. (Agrégation).
Mme LELONG	T	Mathémat. II (E.N.S.).
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
COTTE	T	Physique électricité.
DUBOIS J. E.	T	Chimie organique.
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
MICHEL A.	T	Chimie minérale (Orsay).
OLMER	T	Énergétique générale.
ROUAULT	T	Électricité (Orsay).
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ	T	Chimie Physique.
BROSSEL	T	Physique atomique.
BUSER	T	Physiologie comparée.
CAMUS	T	Physiologie vég. (Orsay).
CASTAING	T	Physique II Thermod. (Orsay).
CURIEN	T	Minéralogie et Cristallogr.
MOYSE	T	Physiologie végétale (Orsay).
NOIROT	T	Évolution des Etres org.
PANNETIER	T	Chimie générale.
POSSOMPES	T	Zoologie.
PULLMANN	T	Chimie quantique.
TEILLAC	T	Physique nucléaire et Radioactivité (Orsay).
TONNELAT	T	Biol. physico-chim. (Orsay).
VILLE	T	Économétrie.
WILLEMART	T	Chimie (P.C.B.).
DODE	T	Chimie (Orsay).
FREYMANN	T	Recherches physiques.
GUINOCHET	T	Biologie vég. (S.P.C.N.) (Orsay)
ROLLET	T	Chimie minérale.
Mlle JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).
CHEVALLEY	T	Géographie algébrique et théorie des groupes.
ARNOULT	T	Électronique (Orsay).
CHAPELLE	T	Physique I (Orsay).
DELANGE	T	Mathématiques I (Orsay).
DENY	T	Mathématique gén. (Orsay).
GERMAIN	T	Mécanique théor. des Fluides.
LUCAS G.	T	Géologie.
ALLARD	T	Chimie physique.
BERTHELOT	T	Phys. des particules fondamentales (Orsay).
BRICARD	T	Météorologie et Physique de l'Atmosphère.

Mme Albe - Fessard	T	Psychophysiologie.
Friedel	T	Physique des solides (Orsay).
M. Julia	T	Études des Moléculaires complexes.
Lender	T	Biol. animale (S.P.C.N.) (Orsay)
Magat	T	Physico-chimie des radio-éléments.
Mlle Quintin	T	Électrochimie.
Monod	T	Chimie du métabolisme.
Benoit	T	Physiologie animale (Orsay)
De Possel	T	Analyse numérique.
Charlot	T	Chimie analytique.
Lemée	T	Écologie végétale (Orsay).
Guérin	T	Chimie (M.P.C.) (Orsay).
Chatelet M.	T	Chimie (P.C.B.).
Jean	T	Physique nucléaire (Orsay).
Mattler	T	Physique (S.P.C.N.).
Bergerard	T	Zoologie (Orsay).
Bertein	T	Électronique (Orsay).
Bouissières	T	Radiochimie.
Mme Couture	T	Thermodynamique et Mécanique physique.
Ellenberger	T	Géologie des grandes régions du globe.
Franc	T	Biologie animale (P.C.B.).
Schnell		Botanique tropicale.
Stolkowski	T	Physiologie végétale.
Acher	T	Chimie biologique.
Baudoin		Biologie animale (P.C.B.).
Beaumont		Biologie animale (S.P.C.N.).
Blamont	T	Géophysique Ionosphère.
Bourreau	T	Botanique.
Curie D.		Physique (M.G.P.).
Durand-Delga	T	Géologie.
Fréon	T	Chimie organique (Orsay).
Heller	T	Physiologie végétale.
Tortrat	T	Calcul des Probabilités.
Cailleux	T	Géologie (S.P.C.N.).
Magnan	T	Physique (S.P.C.N.).
Daudel	T	Mécanique ondulatoire appl. à la Chimie théor. et à la Physique nucléaire.
Mlle Fourcroy		Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mme Choquet - Bruhat	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.
Mlle Veil	T	Physiologie générale.
Lwoff	T	Microbiologie.
Siestrunck	T	Mécan. phys. et expériment.
Lacombe	T	Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay).
Brochard	T	Physique (P.C.B.) (Orsay).
Cabannes	T	Mécanique générale.
Lesieur	T	Mathématiques I (Orsay).
Mazet	T	Mécanique générale (Orsay).
Caire		Géographie physique et Géol. Dynamique.
Comolet	T	Mécanique des Fluides.
Corabœuf	T	Physiol. animale (Orsay).
Delloue		Physique de l'exosphère.
Gorenflot		Botanique II (Orsay).
Houillon		Biologie animale (P.C.B.).
Jullien J.		Chimie (S.P.C.N.) (Orsay).
Malgrange	T	Technique math. de la Physique (Orsay).
Olivier		Anthropologie.
Nozeran	T	Botanique II (Orsay).
Blanc-Lapierre	T	Physique (E.N.S.) (Orsay).
Chevaugeon	T	Botanique (Orsay).
Kahane	T	Mathématiques (Orsay).
Samuel	T	Math. (E.N.S. féminines).
Kourganoff	T	Astronomie (Orsay).
Thiry	T	Mécanique céleste.
Abeles		Physique (S.P.C.N.).
Amat	T	Physique (P.C.B.).
Auboin	T	Géologie.
Mme Benoit-Gueutal	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
Bougis		Biologie marine (Villefranche-sur-Mer).
Bruhat	T	Mathématiques (M.P.C.).
Brunn	T	Géologie historique (Orsay).
Chabbal	T	Physique (M.G.P.) (Orsay).
Deheuvels	T	Matématiques Propédeutique.
D'Espagnat	T	Physique théorique (Orsay).
Furon	T	Géologie (S.P.C.N.).
Mme Gans	T	Génétique.
Geneves		Biologie végétale (P.C.B.).
Guilbert		Physique (C.U.S., Orléans).
Hupe	T	Pétrographie.
Hollande	T	Biologie générale.
Lions	T	Analyse numérique.
Maitte	T	Chimie (P.C.B.).
Meyer		Physique propédeutique.
Nicolas		Géologie appliquée.
Panigel		Biologie générale.
Ravier		Pétrographie.
Roseau	T	Mécan. théor. des fluides.
Roubine	T	Électronique.
Silber	T	Chimie (P.C.B.).
Uebersfeld	T	Électronique.
Yvon	T	Théories Physiques.
Hervé	T	Mathématiques.
Néron	T	Mathémat. (M.P.C.) (Orsay).
Mme Pecker-Wimel	T	Astrophysique.
Balkansky		Physique (M.P.C.).
Le Corre	T	Électricité.
Delcroix	T	Physique théorique (Orsay).
Gourdin		Phys. théor. des Hautes Énergies (Orsay).
Lehmann	T	Phys. exp. des Hautes Énergies (Orsay).
Nataf	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
Échalier		Biologie animale (P.C.B.).
Barraud		Physiologie cellulaire.
Lioret	T	Physiologie végét. (Orsay).
Dars		Géologie struct. et Géol. appl.
Camefort	T	Botanique (agrégation).
Vichniewsky	T	Mécanique industrielle.
Blaquière		Électronique (Orsay).
Arnous	T	Physique théorique.
Tatibouet		Chimie (C.S.U., Orléans).
Malliavin	T	Math. propédeutique (Orsay).
Gaudemar		Chimie propédeutique.
Perez Y Jorba		Phys. exp. des Hautes Énergies (Orsay).
David	T	Chimie (Agrég.) (Orsay).
Brousse	T	Mécanique théorique.

Le Secrétaire général..... R. Poullain

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Les modalités de l'excrétion rénale de l'eau, du sodium et du potassium

Étude cinétique à l'aide d'indicateurs nucléaires

PAR

M. GUINNEBAULT *

AVANT-PROPOS

Ce travail a été réalisé au Département de Biologie du Commissariat à l'Énergie Atomique. Avant d'en commencer l'exposé, nous tenons à remercier vivement M. le Pr COURSAGET, Chef du Département de Biologie, qui nous a accueilli, en 1955, dans son Service ; le constant intérêt qu'il a porté à notre travail et les conseils qu'il nous a prodigués nous ont été très précieux.

Nous devons à M. le Pr MOREL toute notre initiation à la recherche physiologique. Les étapes successives de ce travail, dont il nous a suggéré le sujet et l'orientation générale, ont été déterminées par d'amicales et quotidiennes discussions ; qu'il nous soit permis, en cette occasion, de lui exprimer notre attachement et de l'assurer de notre profonde reconnaissance.

M. le Pr JOST nous a fait l'honneur d'accepter de présider ce Jury. Nous sommes heureux de l'en remercier et de lui exprimer notre gratitude pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

M. le Pr COUTEAUX a bien voulu faire partie de ce Jury. C'est pour nous l'agréable occasion de le remercier de l'intérêt qu'il nous a témoigné et des encouragements qu'il nous a donnés.

Nous tenons enfin à remercier tous nos camarades de laboratoire, dont l'aide efficace et les suggestions nous ont été si utiles. Qu'ils soient tous assurés de notre amitié reconnaissante.

---

* Département de Biologie, Commissariat à l'Énergie atomique, Saclay, S.-et-O.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 3

CHAPITRE PREMIER. — MATÉRIEL ET MÉTHODES 6

I. — Types d'expériences réalisées 6
II. — Préparation des animaux 7
III. — Conduite des expériences 8
IV. — Traitement des échantillons 10

CHAPITRE II. — CARACTÉRISTIQUES GLOBALES DE L'EXCRÉTION HYDROMINÉRALE CHEZ LE LAPIN 15

I. — Organisation structurale du rein de Lapin 15
II. — Concentration intrarénale du potassium et du sodium 17
III. — Modalités de l'excrétion hydrominérale chez le Lapin au cours de la diurèse osmotique 21
IV. — Filtration glomérulaire 24

CHAPITRE III. — ÉTUDE CINÉTIQUE DU COMPORTEMENT RÉNAL DES HÉMATIES ET DES SUBSTANCES GLOMÉRULAIRES 25

I. — Étude cinétique du comportement des hématies dans le rein de Lapin 28
II. — Mesure du temps de transit d'une substance glomérulaire chez le Lapin en diurèse osmotique 32

CHAPITRE IV. — ÉTUDE CINÉTIQUE DU COMPORTEMENT RÉNAL DU ^{42}K 37

I. — Comportement du ^{42}K au cours de son passage vasculaire à travers le rein 39
II. — Comportement urinaire du ^{42}K 42
III. — Étude comparée de l'apparition dans l'urine du ^{42}K et d'un indicateur glomérulaire 46
IV. — Localisation intrarénale du compartiment secrétant le potassium 51
V. — Mesure de la vitesse de renouvellement du potassium cortical 56
VI. — Interprétation de la radioactivité spécifique du sang veineux rénal 63

CHAPITRE V. — COMPORTEMENT RÉNAL DU RADIOSODIUM 65

I. — Comportement du ^{24}Na au cours de son passage vasculaire à travers le rein 67
II. — Comportement urinaire du ^{24}Na 70
III. — Étude du comportement rénal du radiosodium 72
IV. — Localisation d'une zone du néphron perméable au sodium 74

CHAPITRE VI. — COMPORTEMENT RÉNAL DE L'EAU TRITIÉE 81

I. — Modalités d'apparition de l'eau tritiée dans le sang veineux rénal et l'urine 84
II. — Étude de la perméabilité à l'eau des canaux collecteurs 93
III. — Mise en évidence cinétique de l'échange d'eau par contre-courant dans les régions profondes du rein 96
IV. — Comparaison du comportement intrarénal du ^{42}K et de l'eau tritiée 103

CONCLUSION 107

RÉSUMÉ 111

SUMMARY 112

INTRODUCTION

Au cours des quinze dernières années, la physiologie rénale a connu, comme la plupart des autres branches de la Biologie, un développement impressionnant.

Le début de cette époque a été marqué par l'épanouissement de la technique des « clearances comparées », développée en grande partie par H. W. SMITH et coll.

Grâce à l'utilisation d'une substance de référence, l'inuline, entièrement ultrafiltrable et ne subissant aucun processus de réabsorption ou de sécrétion pendant le cheminement ultérieur de l'urine primitive le long des néphrons, on pouvait mesurer le débit de filtration glomérulaire et en déduire le volume de l'ultrafiltrat plasmatique délivré aux tubules. On pouvait alors établir le bilan des activités tubulaires de réabsorption et de sécrétion en comparant, pour chaque substance présente dans l'urine, la quantité finalement excrétée à la quantité filtrée.

Ces méthodes si précieuses, car elles procuraient pour la première fois un bilan de l'activité rénale, si précieuses aussi par la simplicité et la parfaite innocuité de leur mise en œuvre, qui leur ont assuré et leur assurent encore une place de choix parmi les épreuves fonctionnelles du rein, portaient cependant en elles leurs limitations. De par leur nature, en effet, elles n'apportent d'informations que sur le bilan de l'activité des néphrons. Or ceux-ci sont loin d'être homogènes sur toute leur longueur, mais présentent au contraire des différenciations segmentaires très caractéristiques ; d'autre part ils sont organisés à l'intérieur du rein des Mammifères selon une architectonique particulière, dont la signification restait obscure jusqu'à ces dernières années.

Et la nécessité d'abords expérimentaux différents s'est fait sentir, lorsqu'on s'est aperçu, par exemple, que d'apparentes contradictions se dégageaient du seul emploi des techniques de clearance, lorsqu'on a voulu également vérifier directement les mécanismes du fonctionnement rénal suggérés par les résultats des études de clearance comparées. Ainsi les techniques de microponction tubulaire, mises au point par WEARN, RICHARDS et coll. ont-elles suscité un regain d'intérêt dans la mesure où l'amélioration des techniques analytiques permettait la détermination d'un plus grand nombre de constituants dans les échantillons d'urine tubulaire prélevés. De plus, les techniques d'électrophysiologie ont été elles aussi adaptées à la détermination des phénomènes bio-électriques liés à l'activité des cellules tubulaires, et on a pu appliquer aux cellules tubulaires rénales les relations thermodynamiques classiques de physiologie cellulaire.

Dans le même temps, une théorie nouvelle sur les mécanismes de concentration de l'urine, fondée sur l'intervention d'un système de multiplication de concentration par contre-courant dans les régions profondes du rein des Mammifères, formulée par KUHN et RYFFEL en 1942, recevait grâce à WIRZ la première confirmation expérimentale. Cette hypothèse révolutionnaire, fondée aujourd'hui sur des arguments expérimentaux nombreux et solides, a contribué pour une grande part au renouveau de la physiologie rénale : d'une part elle conciliait les données anatomiques et physiologiques, en donnant une signification à l'architecture intrarénale, en même temps qu'elle intégrait des données d'anatomie comparée, d'autre part elle éliminait la nécessité de faire appel à un « transport actif d'eau » pour expliquer le processus final de concentration de l'urine. Ce processus de transport d'eau contre un gradient d'activité, auquel menaient inéluctablement les résultats des études de bilan, était hautement improbable, pour ne pas dire impossible, sur le plan thermodynamique ; de plus, il présentait un caractère exceptionnel parmi les fonctions cellulaires des êtres vivants ; on admet en effet aujourd'hui que les transports d'eau à travers les membranes cellulaires sont *des phénomènes passifs liés aux mouvements ioniques* ces derniers nécessitant, dans certains cas au moins, une dépense énergétique de la part des cellules.

Ce bref et très incomplet résumé des progrès réalisés dans notre connaissance de la fonction rénale a pour but de situer le contexte d'information dans lequel nous nous sommes progressivement trouvés pendant la réalisation de ce travail expérimental. Nous avons choisi d'aborder l'étude des mécanismes d'excrétion rénale de l'eau et des électrolytes, qui constituent l'une des importantes fonctions du rein dans le cadre de l'homéostasie, en utilisant des « indicateurs spécifiques », constitués par les isotopes radioactifs de ces substances.

L'utilisation de l'eau tritiée (HTO), du radiosodium (^{22}Na ou ^{24}Na) et du radiopotassium (^{42}K) nous a permis, dans un certain nombre de cas, de préciser d'une part l'intensité et d'autre part la localisation d'éventuels échanges pouvant intervenir le long du trajet des néphrons entre l'urine primitive et le milieu interstitiel ou intracellulaire. De tels échanges ont parfois conduit à remettre en cause la signification des mesures de clearances qui, fondées sur le résultat global de l'activité tubulaire, négligent totalement l'éventualité d'échanges transtubulaires, de la même façon que la connaissance du « flux net » d'une substance à travers une membrane biologique ne renseigne aucunement sur l'importance des flux unidirectionnels à travers cette membrane, dont seule l'utilisation de « traceurs » appropriés permet d'apprécier l'importance.

Nous exposerons dans ce travail les conclusions auxquelles nous ont permis d'aboutir l'étude cinétique du comportement des indicateurs précités, administrés par voie intraveineuse chez l'animal anesthésié et recherchés, tantôt dans le sang veineux rénal, tantôt au sein même du tissu rénal, tantôt dans l'urine émise (cette dernière situation expérimentale nécessitant l'établissement d'une polyurie de façon à permettre le recueil d'échantillons d'urine dans des intervalles de temps compatibles avec l'étude cinétique effectuée).

Dans tous les cas, sauf au stade terminal de l'expérience, lors de l'éventuel prélèvement des reins, aucune intervention directe sur le rein n'a jamais été pratiquée : des cathéters introduits dans l'uretère ou dans la veine rénale ainsi que dans une carotide ont permis d'effectuer les divers prélèvements sans interférer directement avec le rein. A cet égard, le protocole expérimental adopté s'apparente à celui des mesures de clearances comparées ; cependant l'utilisation des indicateurs nucléaires permet parfois une analyse des processus d'excrétion dans des circonstances où l'utilisation des techniques de clearance ne permet de formuler aucune conclusion. Mais cette exploration « globale » de la fonction rénale implique certaines limitations, notamment en ce qui concerne la localisation le long des néphrons des phénomènes étudiés. Nous verrons pourtant que cette étude nous a permis des localisations relatives précises, grâce à des repères absolus déduits de la confrontation de données obtenues dans diverses situations expérimentales. Nous serons amené, à cette occasion, à présenter certains résultats déjà publiés (Guinnebault, 1961), ainsi que des expériences réalisées en collaboration avec Morel, Amiel et Boudiak (Morel et Guinnebault, 1956 ; Amiel et coll., 1961). Nous avons jugé souhaitable de présenter ces données dans la mesure où elles complètent les informations sur le comportement rénal de l'eau et les électrolytes obtenues dans ce travail et permettent de préciser certaines interprétations.

Nous discuterons d'ailleurs les conclusions auxquelles nous arrivons, en les comparant avec les résultats expérimentaux provenant d'approches expérimentales différentes et publiés au cours des dernières années.

Il serait vain, en effet, de dissimuler que nombre des conclusions auxquelles nous avons abouti ont été suggérées indépendamment sur la base d'arguments expérimentaux représentant tantôt un abord plus direct, tantôt le résultat de déductions faites à partir d'observations indirectes ; à une époque où la quantité d'informations évolue de façon rapidement croissante dans tous les domaines de la biologie, la concordance des interprétations déduites de situations expérimentales très diverses nous paraît d'ailleurs un gage de validité, même si elle enlève un peu d'originalité aux résultats décrits.

CHAPITRE PREMIER

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Dans ce chapitre, nous décrivons les principales techniques utilisées au cours de ce travail expérimental, en dégageant surtout les techniques communes à l'ensemble des expériences. Cependant, étant donnée la relative diversité des abords expérimentaux mis en œuvre, nous serons amené, au cours de l'exposé des résultats à préciser, pour chaque type d'expérience, les conditions expérimentales particulières adoptées, dans la mesure où elles nous ont été dictées par le but poursuivi, et dans le cas, parfois rencontré, où elles imposent des limitations aux conclusions atteintes.

I. — *TYPES D'EXPÉRIENCES RÉALISÉES*

Les expériences présentées dans ce travail ont été effectuées sur des Lapins adultes, mâles pour la plupart, provenant d'élevages de la région parisienne, et conservés au laboratoire pendant une à quatre semaines environ ; les animaux ont en général été mis à jeun seize heures avant l'expérience, et — sauf dans le cas des expériences effectuées chez des animaux en oligurie de déshydratation — ont toujours eu libre accès à l'eau de boisson.

En tout, 103 animaux ont été utilisés, se répartissant comme suit selon les types d'expériences réalisées :

— Expériences de cinétique vasculaire : 17 animaux.

— Expériences de cinétique urinaire : 54 animaux.

dont 48 ont été étudiés pendant des périodes allant de 15 à 30 mn, tandis que chez 6 autres, on a comparé simultanément l'évolution de plusieurs indicateurs pendant les premières minutes suivant leur administration intraveineuse.

— Expériences de cinétique du renouvellement intrarénal de l'eau et des électrolytes : 19 animaux.

se répartissant en deux états physiologiques :

— oligurie de déshydratation : 10 animaux

— diurèse osmotique au mannitol : 9 animaux.

— Expériences comportant l'injection d'indicateurs radioactifs au cours de l'épreuve de diurèse interrompue : 13 animaux.

II. — *PRÉPARATION DES ANIMAUX*

Anesthésie.

Les animaux sont anesthésiés au Nembutal (45 mg/kg de poids) administré par voie intraveineuse (2/3 de la dose) et intramusculaire (1/3 de la dose) ; des doses supplémentaires de 25 mg sont parfois nécessaires lorsque l'expérience se prolonge ; elles sont alors administrées par voie intraveineuse lorsque l'apparaissent des signes de réveil.

Dans la plupart des expériences, une respiration artificielle a été installée, après trachéotomie et mise en place d'une canule trachéale, par insufflation d'air au moyen d'une pompe respiratoire (rythme 52 inspirations/minute, volume ajusté — entre 25 et 45 ml — en fonction du poids de l'animal).

Préparation de la jugulaire droite.

Après la mise à nu de la jugulaire, au confluent de la branche interne et de la branche externe, une canule physiologique est placée dans la branche interne, par où s'effectueront les diverses injections, ainsi que la perfusion de mannitol dans les expériences comportant le recueil d'échantillons d'urine. Dès l'introduction de la canule veineuse, on pratique une injection d'héparine (1).

Préparation de la veine rénale gauche.

Les cathétérismes de la veine rénale gauche ont été effectués au moyen de cathéter de polyéthylène (diamètre externe 1,5 mm) inséré à l'aide d'une aiguille de Cournand dans la branche externe de la jugulaire droite ; cette voie permet en effet d'atteindre la veine rénale gauche avec un minimum de fausses routes.

L'extrémité du cathéter est bordée à la flamme et très légèrement incurvée, puis le cathéter est rempli d'une solution de NaCl à 9 p. 1 000 additionnée d'héparine. Des repères, placés sur le cathéter tous les 5 cm, permettent une évaluation de la longueur insérée. Pendant la mise en place, l'extrémité recourbée du cathéter est dirigée vers la face dorsale de l'animal. Une boutonnière abdominale, ménagée dans la paroi musculaire à hauteur de l'embranchement des veines rénales, permet, par palpation, de repérer l'extrémité du cathéter dans la veine cave inférieure et de guider son cheminement vers la veine rénale gauche. Lorsque la sonde est en place, on retire l'aiguille de Cournand et on ligature la sonde sur la jugulaire.

A l'autopsie, une vérification de la position de l'extrémité du cathéter a toujours été effectuée et les cas douteux (extrémité de la sonde située au carrefour de la veine rénale gauche et de la veine cave inférieure) ont été écartés.

Dans les expériences comportant l'étude du sang veineux provenant de territoires musculaires une sonde a été placée, dans les mêmes conditions, dans la veine cave inférieure, environ 5 cm en dessous de l'embranchement des veines

(1) Liquémine Roche : 0,5 ml correspondant à 2 500 unités.

rénales. Dans quelques expériences deux sondes ont été introduites, l'une dans la veine rénale gauche, l'autre dans la veine cave inférieure ; dans ce cas, la branche interne et la branche externe de la jugulaire droite ont été utilisées.

Préparation de la carotide droite.

Après avoir dégagé la carotide droite, on place sur son trajet une canule artérielle dont l'étanchéité est assurée par un clamp. Avant chaque prise de sang artériel, effectuée par libération temporaire du clamp, on laisse s'écouler quelques gouttes de sang, ce qui assure le purge du cathéter.

Dans les expériences de cinétique vasculaire, on a placé une dérivation carotidojugulaire constituée par un cathéter de polyéthylène de longueur suffisante (80 cm à 1 m) pour assurer une perte de charge comparable à la perte de charge physiologique de la circulation céphalique. Cette dérivation comportait un certain nombre de spires enroulées autour d'un compteur de GEIGER-MÜLLER cylindrique, de façon à mesurer l'évolution de la concentration des divers indicateurs radioactifs dans la dérivation.

Préparation des uretères.

Selon les expériences, l'uretère gauche ou les deux uretères ont été préparés : une boutonnière est pratiquée dans la paroi abdominale sur la ligne blanche, l'uretère est dégagé sur 3 cm environ, et un cathéter de polyvinyle (diamètre interne 0,5 mm) est introduit sur une longueur de 1 à 2 cm, puis fixé par une ligature. L'extrémité libre du cathéter est placée à 5 cm environ au-dessous du niveau de l'animal.

III. — *CONDUITE DES EXPÉRIENCES*

A. — Expériences de cinétique vasculaire.

Deux types d'expériences ont été réalisées :

Les unes n'ont pas comporté de prélèvement d'échantillons ; on a, dans ce cas, réalisé des enregistrements continus de la concentration des divers indicateurs radioactifs (hématies marquées au ^{32}P, ^{24}Na et ^{42}K) dans le sang carotidien d'une part, et dans le sang veineux rénal ou dans celui provenant de la veine cave inférieure d'autre part, selon les modalités qui seront précisées au chapitre 3.

Dans les autres cas, des prélèvements de sang carotidien et de sang provenant de la veine rénale ont été effectués, à des intervalles de temps réguliers après injection intraveineuse du ou des isotopes radioactifs utilisés.

Ces expériences ayant toujours été associées aux expériences de cinétique urinaire, on a adopté le protocole suivant : Les prises de sang artériel (1 à 2 ml) ont toujours été effectuées au milieu de la période de collection d'urine ; pour les échantillons de sang veineux rénal, on a pratiqué des périodes de recueil (1, 2 ou 4 mn) contemporaines des périodes de recueil urinaire ; une dénivellation de quelques centimètres de l'extrémité de la sonde veineuse assurait un débit de sang (0,1 à 0,2 ml/mn) suffisant pour procéder aux diverses déterminations.

B. — Expériences de cinétique urinaire.

La nécessité d'étudier l'évolution de la concentration des divers indicateurs radioactifs dans des échantillons successifs d'urine pendant les instants qui suivent leur injection intraveineuse nous a conduit à provoquer chez les animaux étudiés une polyurie. Nous avons, à cet effet, installé une perfusion intraveineuse de mannitol (à 10 p. 100 dans du sérum physiologique). La présence de substances non réabsorbables — comme le mannitol — dans le filtrat glomérulaire limite en effet la réabsorption passive d'eau, par suite de l'effet osmotique exercé par cette substance, et le débit urinaire peut atteindre, dans ces conditions, 30 p. 100 du filtrat glomérulaire.

Lors des expériences de cinétique urinaire, le prélèvement des échantillons d'urine a été effectué par périodes de 1, 2 puis 4 mn. Dans un certain nombre d'expériences on a tenu compte d'un « espace mort » intrarénal arbitrairement fixé à 20 gouttes. La première collection suivant l'injection intraveineuse de l'indicateur débutait alors lorsque 20 gouttes d'urine s'étaient écoulées ; de même la fin de cette collection correspondait au recueil de la vingtième goutte écoulée après ce délai. Cependant de nombreuses expériences comportant l'injection simultanée de plusieurs indicateurs ont été réalisées sans correction d'espace mort, le but poursuivi étant alors la comparaison du comportement de ces diverses substances. Par ailleurs, dans six expériences, on a recueilli des échantillons successifs beaucoup plus rapprochés (fractions de 80 à 100 mg) de façon à analyser les modalités d'apparition des divers indicateurs radioactifs dans les instants qui suivent leur injection intraveineuse.

C. — Expériences de diurèse interrompue.

L'épreuve de diurèse interrompue (stop-flow), décrite pour la première fois par Malvin et Wilde (Malvin et coll., 1958) et très largement utilisée depuis, a permis d'obtenir un grand nombre d'informations sur l'activité des cellules tubulaires des différents segments constitutifs des néphrons.

Le principe du « stop flow » est le suivant : au cours d'une diurèse osmotique intense, on interrompt l'écoulement de l'urine en plaçant un clamp sur l'extrémité du cathéter uretéral. Dès lors, la pression intratubulaire s'élève jusqu'à atteindre la valeur de la pression de filtration glomérulaire ; la filtration glomérulaire cesse alors et l'urine s'immobilise dans les tubules : chaque segment du néphron modifie la composition de l'urine immobilisée en regard, en fonction de ses propriétés caractéristiques. La levée de l'obstacle uretéral permet le recueil rapide des échantillons immobilisés dans les néphrons. On admet que la composition de l'urine n'est guère modifiée au cours de son transit — rapide — devant les portions plus distales du néphron. Les premiers échantillons recueillis correspondent à ceux qui ont séjourné au contact des segments les plus distaux des néphrons, puis on recueille des échantillons ayant séjourné au niveau de segments de plus en plus proximaux, jusqu'à ce que l'on recueille les échantillons correspondant à la reprise de la filtration glomérulaire, qui n'ont subi aucune immobilisation. En pratique, on recueille des fractions successives de 4 gouttes dans des tubes préalablement tarés, tandis qu'un second opérateur relève les temps de recueil des échantillons. Le débit urinaire, très rapide au début, décroît progressivement et se stabilise finalement à un niveau voisin de celui qui précédait l'interruption de la diurèse.

Au total, 30 à 35 échantillons ont été recueillis après une interruption du flux urinaire fixée à 6 mn. Au milieu de la période d'interruption, on a injecté par voie intraveineuse un ou plusieurs isotopes radioactifs ainsi qu'un indicateur glomérulaire (ce dernier étant parfois injecté quelques instants seulement avant le déblocage du rein).

D. — Cinétique du renouvellement intrarénal.

Les études cinétiques de renouvellement intrarénal ont été effectuées tantôt chez des animaux en diurèse osmotique — dans ce cas elles ont été associées à des expériences de cinétique urinaire — tantôt chez des animaux en oligurie de déshydratation. Les reins ont été prélevés simultanément ou séparément ; dans ce dernier cas, une ligature posée sur le pédicule rénal gauche a permis le prélèvement de ce rein, tandis que le recueil de l'urine émise par l'autre rein se poursuivait. Le prélèvement du second rein, dans un délai de 5 à 20 mn, marquait alors la fin de l'expérience.

IV. — *TRAITEMENT DES ÉCHANTILLONS*

A. — Échantillons de sang et d'urine.

Dans des délais aussi brefs que possible (en général au fur et à mesure de leur prélèvement) les échantillons de sang ont été centrifugés et le plasma décanté de façon à limiter au maximum les possibilités d'échanges avec les hématies ; par ailleurs on a déterminé le débit urinaire moyen pendant chaque période de recueil, par pesée des tubes d'urine préalablement tarés.

Des déterminations de deux types ont alors été effectuées sur les échantillons de plasma et d'urine :

— Déterminations chimiques : créatinine, inuline.

— Déterminations physiques : spectrophotométrie de flamme (Na et K), mesure de la concentration des isotopes radioactifs.

B. — Échantillons de rein.

Immédiatement après leur prélèvement, les reins ont été plongés dans l'azote liquide, pour éviter toute possibilité de diffusion des indicateurs nucléaires et des électrolytes (dans quelques expériences, cette précaution n'a pas été prise, mais on a alors effectué immédiatement des prélèvements de cortex d'une part et de régions profondes d'autre part, sans procéder à une sériation continue).

A la chambre froide (—5°C), on prépare, à l'aide d'une lame de rasoir refroidie, une tranche de rein intéressant toutes les régions, du cortex à la papille. Un secteur de cette tranche est alors découpé en 7 à 8 fragments successifs : deux échantillons de cortex, un échantillon de jonction corticomédullaire, deux échantillons de medulla externe, deux de medulla interne, et un ou deux échantillons de papille. Ces fragments sont placés dans des tubes préalablement tarés au 1/10 de mg. Les poids (10 à 40 mg) des échantillons sont déterminés par pesée des tubes au laboratoire. Puis on introduit 1 ml d'eau

bidistillée dans chaque tube et on effectue les diverses déterminations sur des prises aliquotes, après avoir laissé les tubes pendant 48 h au réfrigérateur, ce délai étant suffisant pour assurer la diffusion des électrolytes hors du fragment de tissu dont les structures cellulaires ont été détruites lors de la congélation dans l'azote liquide. A titre de contrôle, on a d'ailleurs procédé dans certains cas à des minéralisations de fragments de tissu rénal à l'aide de mélange sulfonitrique. Le résidu sec obtenu par chauffage du fragment additionné de 2 ml d'un mélange (SO_4H_2 1 vol. NO_3H 4 vol.) est repris par de l'eau distillée et des dilutions adéquates permettent la détermination des concentrations du Na et du K.

TABLEAU I. — *Comparaison des concentrations du potassium dans le cortex rénal de Lapin mesurées par deux techniques différentes.*

	Oligurie de déshydratation		Diurèse osmotique	
	Minéralisation	Diffusion	Minéralisation	Diffusion
K cortex µ Eq/g...	64,4 ± 2,0	62,0 ± 10	43,1 ± 3,0	43,4 ± 6,0
Nombre de mesures.	8	38	11	12
t.....	0,11		0,075	
p.....	> 0,9		> 0,9	

Le tableau I montre les valeurs moyennes de la concentration du potassium dans les fragments de cortex rénal mesurées après mise en œuvre de l'une ou l'autre des techniques présentées ci-dessus. On constate que les deux techniques procurent des résultats identiques.

C. — Déterminations chimiques.

Nous avons utilisé, pour mesurer la filtration glomérulaire du lapin, dans les conditions expérimentales précisées ci-dessus, tantôt la créatinine, qui se comporte chez le lapin comme une substance glomérulaire (BROD et SIROTA, 1949), tantôt l'inuline, tantôt le thiosulfate, dont la clearance est chez le Lapin comparable à celle de l'inuline dans un certain domaine de concentrations plasmatiques (BING et EFFERSOE, 1948).

La détermination des concentrations de créatinine dans les échantillons de plasma et d'urine a été effectuée à l'aide de la réaction de JAFFÉ (modifiée par HARE, 1950) après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloracétique.

Pour la détermination de l'inuline, nous avons utilisé la réaction à la diphénylamine après hydrolyse en milieu chlorhydrique (ROLF et coll., 1949).

Pour la mesure de la clearance du thiosulfate, nous avons utilisé le thiosulfate marqué à l'aide de ^{35}S.

D. — Déterminations physiques.

1 *a*) Spectrophotométrie de flamme.

La détermination de la concentration des électrolytes (Na et K) a été réalisée sur les échantillons de plasma et d'urine après dilution appropriée, ainsi que sur les surnageants des fragments de rein. Les résultats ont été exprimés en microéquivalents par millilitre (μEq/ml) pour les échantillons de plasma et d'urine et en microéquivalents par gramme de tissu frais pour les échantillons de tissu rénal.

2 *b*) Détermination des divers indicateurs nucléaires utilisés.

a) Différents indicateurs utilisés.

Le tableau II donne les principales caractéristiques de la désintégration radioactive des divers indicateurs nucléaires que nous avons utilisés.

Tableau II. — *Nature et caractéristiques de désintégration des divers indicateurs radioactifs utilisés.*

Isotope	Période physique	Mode de désintégration	Energie* β (Mev)	Énergie γ (Mev)
^{42}K	12,5 h	Emission β–γ	3,6	1,51
^{24}Na	15,0 h	Emission β–γ	1,39	1,37 2,76
^{131}I	8,0 j	Emission β–γ	0,61	0,36
^{32}P	14,5 j	Emission β	1,71	—
^{51}Cr	27,8 j	Emission γ	—	0,325 0,75
^{35}S	87 j	Emission β	0,167	—
^{22}Na	2,8 ans	Emission β^+–γ	0,58	1,3
^{3}H	12,3 ans	Emission β	0,018	—

* Energie maximum.

Lorsque ces divers indicateurs ont été utilisés isolément, ils ont été déterminés suivant la nature du rayonnement émis par :

— un compteur de Geiger-Müller a fenêtre terminale de mica pour les émetteurs β ;

— un cristal-puits d'INa activé au thallium pour les émetteurs γ. Les échantillons sont alors mesurés dans des tubes de verre pyrex introduits au fond du cristal-puits ;

— un compteur à scintillation liquide (2). Ce dernier appareil a permis la mesure de la concentration d'^{3}H dans les échantillons prélevés après l'injection intraveineuse d'eau tritiée (HTO) (Laine et Fallot, 1960). Les prises d'essai ont été obtenues soit par distillation sous toluène des échantillons de plasma et d'urine, soit par dilution d'échantillons de surnageant des fragments du rein.

b) Conditions de comptage.

Tous les échantillons radioactifs ont été mesurés sur au moins 1 000 désintégrations.

Des corrections ont été effectuées :

1° pour le bruit de fonds radioactif mesuré en même temps que chaque série d'échantillons ;

2° pour la décroissance physique en ce qui concerne les isotopes radioactifs à courte période (^{24}Na et ^{42}K), dans le cas où la durée des mesures (comprises entre 2 h et 24 h) n'était pas négligeable en regard de la période physique.

Les corrections ont été effectuées, soit en utilisant le taux de décroissance exponentielle correspondant à la période de l'isotope, soit en utilisant la décroissance d'un échantillon standard mesuré à intervalles réguliers tout au long des mesures (cette dernière méthode, utilisée dans le cas des comptages par scintillation γ, permet de corriger l'éventuelle dérive du sélecteur d'amplitude).

c) Diverses associations réalisées.

Association de deux indicateurs. — On a toujours, dans ce cas, utilisé un isotope radioactif à courte période (^{24}Na et ^{42}K) associé à un isotope à période plus longue. Dans les cas où ^{42}K était utilisé, deux comptages ont été généralement effectués au compteur Geiger-Müller : le premier comptage, réalisé immédiatement après l'expérience biologique, est effectué en présence d'un écran d'épaisseur suffisante pour absorber la totalité des rayons β de l'isotope radioactif de longue période, tout en laissant passer une proportion importante du rayonnement β du ^{42}K. Le deuxième comptage, effectué sans écran, après un délai suffisant (10 périodes) pour que la radioactivité due au ^{42}K soit devenue négligeable, permet la mesure de la concentration de l'isotope à longue période.

De la même façon lorsque ^{24}Na a été utilisé, on a réalisé deux comptages au scintillateur γ, le premier dans un délai bref, le second après disparition du ^{24}Na. La discrimination d'énergie a permis, dans ces cas, de réduire au minimum les corrections à apporter aux mesures du ^{24}Na. En tout état de cause, la mesure d'échantillons-standard des divers isotopes utilisés ont toujours permis d'effectuer les corrections nécessaires.

Association de trois indicateurs. — En général, le troisième indicateur ajouté était l'eau tritiée. Dans ce cas, un échantillon standard de l'indicateur de longue période était traité de façon identique aux échantillons biologiques (mesurés par scintillation liquide après disparition de l'indicateur à courte période) et les éventuelles corrections effectuées.

(2) Packard.

d) Expression des résultats.

Les radioactivités mesurées ont été exprimées :

— soit en impulsions par minute et par millilitre (ipm/ml) dans le cas des constituants étrangers à l'organisme (thiosulfate ^{35}S, serumalbumine ^{131}I, etc...).

— soit en impulsions par minute et par micro-équivalent de Na ou de K (radioactivités spécifiques) dans le cas des électrolytes.

En ce qui concerne l'eau tritiée, nous avons exprimé les résultats en impulsions par minute et par millilitre dans le cas des échantillons de plasma et d'urine et en impulsions par minute et par milligramme de poids frais lorsqu'il s'agissait de fragments de rein.

CHAPITRE II

CARACTÉRISTIQUES GLOBALES DE L'EXCRÉTION HYDROMINÉRALE CHEZ LE LAPIN

Avant d'aborder l'analyse des études cinétiques réalisées, nous présentons dans ce chapitre un certain nombre de données anatomiques et fonctionnelles relatives aux modalités de l'excrétion rénale de l'eau et des électrolytes, telles que nous les avons observées au cours de ce travail. Après un bref rappel anatomique de la structure du rein, nous indiquerons les résultats relatifs à la concentration intrarénale du sodium et du potassium, chez des animaux en oligurie d'une part, en diurèse osmotique par le mannitol d'autre part, enfin nous résumerons les informations obtenues au cours de ces expériences sur divers paramètres de la fonction rénale (débit urinaire, filtration glomérulaire, concentration urinaire et excrétion du sodium et du potassium).

I. — *ORGANISATION STRUCTURALE DU REIN DE LAPIN*

Les principales études anatomiques sur le rein de Lapin s'inscrivent dans le cadre des études d'anatomie comparée du rein des Mammifères, effectuées par Peter (1909), auteur d'une étude histologique détaillée du rein des Mammifères, et reprises par Sperber (1944) qui a effectué des microdissections de néphrons sur les reins de quelque 140 espèces de Mammifères.

Les reins de Lapin, qui comprennent d'après les estimations de Marshall (1936) environ 200 000 néphrons, présentent la structure générale du rein des Mammifères. On y distingue une zone corticale, de couleur brune, dont l'épaisseur correspond environ au tiers de la longueur de l'axe cortico-papillaire (Sperber, 1944 ; Morel et Guinnebault, 1961) et une zone médullaire que l'on peut diviser en medulla externe et medulla interne (qui correspond approximativement à la papille).

Cependant, du fait de la structure conique des régions profondes, l'importance relative des diverses zones n'est pas du tout représentée par leurs dimensions linéaires le long de l'axe cortico-papillaire. Sperber estime que, chez le Lapin, le cortex représente 75 p. 100 du volume total du rein, la medulla externe 21 p. 100 et la medulla interne 4 p. 100 (Hollatz, 1922).

Si le cortex comprend la totalité des glomérules et des tubules contournés proximaux et distaux, ainsi que la première partie des canaux collecteurs, c'est dans la medulla que l'on trouve les anses de Henle, constituées par la *pars recta* des tubules proximaux, les segments grêles, au niveau desquels s'effectue la cou-

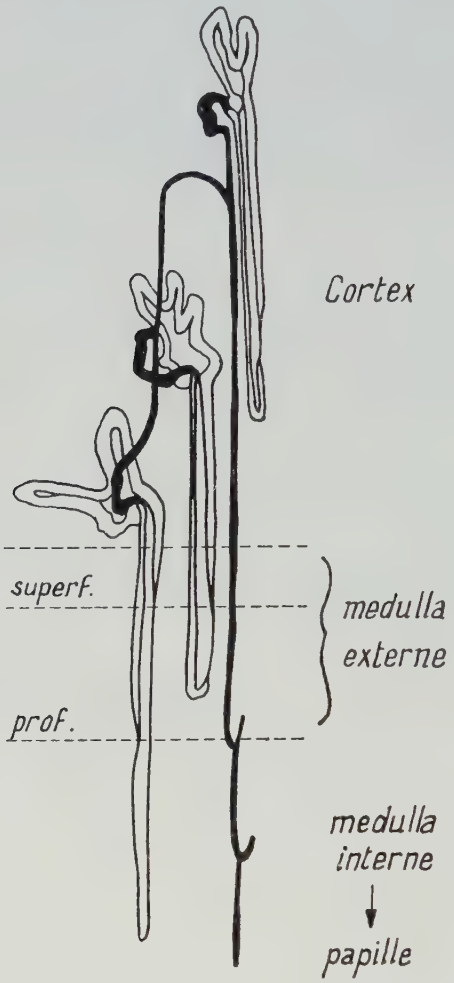

Fig. 1. — *Schéma présentant la situation d'un néphron à anse longue, d'un néphron à anse courte et d'un néphron cortical.*
En noir, les tubules contournés distaux et les canaux collecteurs, d'après Sperber (1944).

dure des anses — dans la medulla externe pour les néphrons à « anses courtes », dans la medulla interne pour les néphrons à « anses longues » — et par les segments larges ascendants.

Au contraire de ce qui se passe dans le cortex, où tubules proximaux et distaux sont disposés en pelotons complexes, on observe dans la medulla une disposition parallèle des anses de Henle, entre lesquelles circulent les canaux collecteurs médullaires, qui se réunissent entre eux au niveau de la papille, pour déboucher à son extrémité. La figure 1, empruntée à Sperber (Morel et Guinnebault

1961) schématise la disposition des néphrons par rapport à la zonation macroscopique du rein.

Sperber estime à 44 p. 100, chez le Lapin, le nombre d'anses longues (s'étendant jusqu'à la pointe de la papille), tandis que les autres se coudent à des niveaux variables, en général au niveau de la medulla externe profonde. De plus, il signale chez un des spécimens étudiés, la présence de quelques « néphronscorticaux » dont les segments grêles, très réduits, ont une localisation corticale (cf. fig. 1).

Cette opposition entre la structure du cortex et celle des régions profondes est encore soulignée par la vascularisation (Heggie, 1952). La circulation rénale s'organise en effet à partir de la jonction cortico-médullaire, où les ramifications de l'artère rénale constituent les artères arciformes. Celles-ci se résolvent en artères interlobulaires, qui elles-même donnent naissance très rapidement à des bouquets d'artères intralobulaires gagnant radialement, à travers le cortex, les zones les plus superficielles du rein. Tout le long de ces artères émergent les artérioles afférentes, qui pénètrent dans les glomérules après un très court trajet rectiligne. Ce brusque épanouissement de vaisseaux de grande taille en courtes artérioles diminue au maximum la perte de charge et assure, dans les artérioles afférentes, une pression hémodynamique responsable du processus de filtration glomérulaire.

Quant aux artérioles efférentes des glomérules, elles ont une destinée différente, selon que l'on considère les glomérules superficiels ou les glomérules les plus profonds (juxta-médullaires), irrigués par les première artérioles afférentes issues des artères intralobulaires : tandis que les artérioles efférentes issues des glomérules superficiels donnent naissance à un réseau très dense de capillaires péritubulaires qui entourent d'un manchon capillaire les tubules contournés proximaux et distaux, celles issues des glomérules juxta-médullaires constituent des anses capillaires (*vasa recta*) qui accompagnent les anses de Henle dans les régions profondes du rein, se coudant à des profondeurs variables, tandis que des anastomoses unissent fréquemment les branches descendantes et les branches ascendantes. C'est donc au sein d'un double réseau d'anses, urinaires et vasculaires, que les canaux collecteurs gagnent la pointe de la papille : cette disposition en « épingle à cheveux » des anses vasculaires et urinaires trouve sa pleine signification dans le système de multiplication de concentration par contre-courant, responsable chez les Mammifères de l'élimination d'une urine de pression osmotique supérieure à celle du plasma.

II. — *CONCENTRATION INTRARÉNALE DU POTASSIUM ET DU SODIUM*

C'est en 1950 que Wirz et coll. (1950) montrèrent que chez le Rat déshydraté la pression osmotique des divers constituants du rein n'est pas homogène dans l'ensemble du tissu rénal, mais qu'il existe un gradient intrarénal de pression osmotique qui affecte l'ensemble des structures de la medulla et de la papille.

Cette observation, effectuée par microcryoscopie sur des coupes de rein échelonnés du cortex à la papille, constitua la première confirmation expérimentale de l'hypothèse formulée par KUHN et MARTIN (1942) selon laquelle l'intervention d'un système de multiplication de concentration par contre-courant dans les régions profondes du rein assure la constitution d'une urine hyperosmotique au plasma. En effet, la sommation longitudinale le long des anses de HENLE d'un «effet osmotique élémentaire » (cf. chapitre V) doit, selon le modèle proposé par ces auteurs, se traduire par la constitution d'un gradient continu de pression osmotique s'étendant de la jonction cortico-médullaire à la pointe de la papille, et permettant l'équilibration progressive de la pression osmotique de l'urine des canaux collecteurs, au fur et à mesure qu'elle atteint des régions plus profondes du rein. Le gradient intrarénal de pression osmotique intéresse non seulement l'urine des anses de HENLE et des canaux collecteurs, comme les expériences de WIRZ l'ont démontré, mais exerce également ses effets sur le milieu intracellulaire, dont la pression osmotique augmente lorsqu'on considère des zones de plus en plus profondes de la medulla (ULLRICH et coll., 1956). Corrélativement, la concentration de certains constituants cellulaires et extracellulaires augmente également dans les régions profondes du rein, notamment le sodium, le chlore et l'urée, tandis que d'autres constituants, comme le potassium, semblent peu affectés (ULLRICH et coll., 1956).

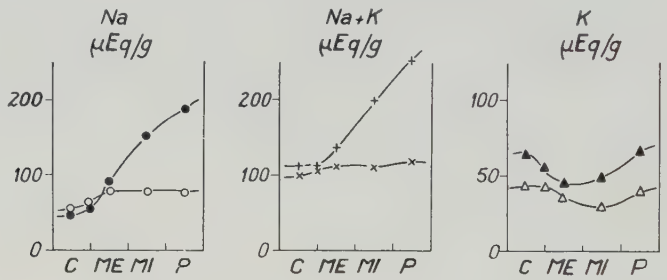

FIG. 2. — *Les électrolytes tissulaires de reins de Lapins en oligurie de déshydratation et en diurèse osmotique.*

●, +, ▲ : animaux en oligurie de déshydratation ; O, ×, ▲ : animaux en polyurie osmotique par le mannitol ; C : cortex ; M.E. : medulla externe ; M.I. : medulla interne ; P : papille.

On note l'important gradient de concentration du Na, qui se manifeste chez les animaux en oligurie, ainsi que la dissipation de ce gradient lors des états de polyurie osmotique.

(d'après GUINNEBAULT, 1961).

Nous avons été amenés, au cours des expériences de cinétique de renouvellement intrarénal, à mesurer la concentration des électrolytes (K et Na) dans les diverses zones de reins prélevés, soit chez des Lapins en diurèse osmotique, soit chez des animaux en oligurie de déshydratation. Le tableau III, ainsi que la figure 2, groupent les résultats obtenus.

A. — Concentration du potassium.

Dans le groupe d'animaux en oligurie de déshydratation, la concentration du potassium décroît régulièrement depuis les régions corticales jusqu'à la medulla externe, puis remonte pour atteindre au niveau de la papille une concentration égale à celle du cortex. Cette dernière augmentation est probablement due à la

présence dans les échantillons prélevés dans les régions profondes (medulla interne et papille) d'urine des canaux collecteurs, dont la concentration en potassium peut être très élevée au cours des oliguries de déshydratation (la valeur moyenne de la concentration du potassium urinaire s'élevait alors à 108 µ Eq/ml). Chez les animaux en diurèse osmotique, par contre, la concentration du potassium dans les échantillons de cortex est sensiblement plus basse que dans le groupe précédent ; on observe de plus une diminution moins accusée dans la medulla, tandis que sa concentration dans la papille ne s'élève que modérément (la concentration du potassium urinaire ne dépasse pas dans ces conditions 10 à 12 µEq/ml).

Ces observations sont en accord avec les résultats d'Ullrich et coll. (1956), qui n'observent pas de gradient de concentration intrarénal pour le potassium chez le Chien en oligurie. La diminution de la concentration du potassium dans les diverses zones du rein au cours de la diurèse osmotique traduit sans doute l'augmentation relative des liquides extracellulaires (plasma, liquide interstitiel et urine des tubules proximaux et distaux) résultant de la forte concentration plasmatique de mannitol. Cependant, dans le cas des animaux en oligurie de déshydratation, les concentrations du K cortical rapportées ici sont légèrement inférieures à celles mesurées sur des tranches de cortex rénal par divers auteurs (Mudge, 1951 ; Whittam et Davies, 1954 ; Burg et Orloff, 1962). Nous pensons qu'il faut attribuer cette différence aux conditions de prélèvement des échantillons ; alors que dans notre cas, la congélation préalable et le découpage des fragments à la chambre froide — précautions imposées par la nécessité d'éviter la diffusion des électrolytes et des isotopes radioactifs — conserve la totalité des liquides extracellulaires, l'essorage des tranches de rein sur papier filtre élimine, dans le cas des tranches de cortex rénal préparées par ces divers auteurs, une partie des liquides extracellulaires, dont la concentration en K est basse par rapport à celle du milieu intracellulaire.

B. — Concentration du sodium.

En ce qui concerne les animaux en oligurie, le tableau III montre l'augmentation continue, le long de l'axe cortico-papillaire, de la concentration du Na qui passe de 50 µEq/g en moyenne dans le cortex à 185 µEq/g dans les échantillons de papille. On retrouve donc chez le Lapin le gradient intrarénal de concentration du sodium, mis en évidence chez le Chien déshydraté (Ullrich et Jarausch, 1955) et retrouvé depuis chez toutes les autres espèces étudiées : Rat (Guinnebault et Morel, 1957 ; Crabbe et Nichols, 1959), Hamster (Morel et coll., 1960) ; Psammomys (Schmidt-Nielsen et O'Dell, 1961), Méryon (Magnier, 1962).

Nous avons porté, dans ce tableau la somme des cations Na et K, qui sont les principaux cations tissulaires et qui, à ce titre, sont représentatifs de la pression osmotique globale des fragments de tissu rénal ; en effet, aucun constituant organique de poids moléculaire élevé ne s'accumule dans les régions profondes du rein au cours de la déshydratation, comme l'indique l'absence d'augmentation du poids sec des fragments de rein lorsqu'on se déplace du cortex vers la papille (Ullrich et coll., 1955 ; Levinski et coll., 1959). La comparaison de ces valeurs avec la valeur homologue du plasma montre que, dès la zone

externe de la medulla, la pression osmotique tissulaire dépasse la pression osmotique du sang systémique, et qu'elle s'en écarte d'autant plus que l'on considère des régions de plus en plus profondes. Encore faut-il tenir compte du gradient intrarénal d'urée, présent dans les états d'oligurie (Ullrich et coll., 1955 ; Schmidt-Nielsen, 1960) qui peut atteindre des valeurs fort importantes. Les électrolytes et l'urée constituent d'ailleurs la quasi-totalité des constituants osmotiques des régions profondes du rein (Ullrich, 1959 ; Morel et Guinnebault, 1961).

Tableau III. — *Concentration des électrolytes dans les diverses régions de reins de Lapins en oligurie et en diurèse osmotique.*

	Oligurie de déshydratation			Diurèse osmotique		
µEq/g	Na	K	Na + K	Na	K	Na + K
Cortex	49,4 ± 4,2	63,3 ± 1,5	112,7 ± 1,9	55,5 ± 1,8	43,6 ± 1,9	99,2 ± 1,6
Jonction ...	57,9 ± 8,0	55,6 ± 8,1	113,5 ± 2,7	62,3 ± 0,6	43,3 ± 0,7	105,6 ± 0,2
Medulla externe	90,7 ± 6,1	44,8 ± 1,3	135,5 ± 6,7	79,1 ± 2,3	34,3 ± 1,6	113,5 ± 3,9
Medulla interne	150,5 ± 14,0	49,1 ± 1,8	199,6 ± 14,1	80,1 ± 1,1	30,3 ± 3,9	110,4 ± 2,3
Papille	185,7 ± 24,5	66,9 ± 4,3	252,6 ± 27,2	77,6 ± 7,2	39,4 ± 0,8	117,0 ± 6,8
Plasma	128,0 ± 1,7	3,0 ± 0,25	131,6 ± 4,8	114,0 ± 6,5	2,45 ± 0,21	116,4 ± 6,4

Chez les animaux en diurèse osmotique par contre, le gradient intrarénal de concentration du sodium est considérablement diminué puisqu'on passe de 55,5 µEq/g au niveau du cortex à 80 µEq/g pour les régions profondes. Là encore, ces observations confirment les résultats obtenus chez le Chien (Ullrich et coll., 1955 ; Malvin et coll., 1959). On remarque également dans cette condition expérimentale que la somme des cations tissulaires (Na + K) ne dépasse plus, même dans la papille, la valeur homologue du plasma. Nous discuterons plus loin (chapitre VI) les raisons de la dissipation du gradient osmotique au cours de la diurèse osmotique.

III. — *MODALITÉS DE L'EXCRÉTION HYDROMINÉRALE CHEZ LE LAPIN, AU COURS DE LA DIURÈSE OSMOTIQUE*

Au cours des études cinétiques réalisées, nous avons procédé à la détermination de la concentration des électrolytes (Na et K), dans le plasma artériel, le plasma veineux (dans les expériences de cinétique vasculaire) et l'urine recueillie au cours d'infusions intraveineuses de mannitol. Dans ces dernières expériences, nous avons également mesuré le débit urinaire, ainsi que la filtration glomérulaire (déterminée par la clearance de l'inuline, de la créatinine ou du thiosulfate).

Les tableaux IV et V illustrent les valeurs moyennes de ces différents paramètres, tandis que les tableaux VII et VIII montrent, pour deux expériences caractéristiques, l'évolution dans le temps du débit urinaire, et des concentrations du sodium et du potassium, ainsi que les quantités excrétées de ces deux cations.

A. — Concentration plasmatique du sodium et du potassium.

Le tableau IV contient les valeurs moyennes de la concentration du Na et du K dans le plasma artériel et le plasma veineux rénal. Si la valeur moyenne de la natrémie est très voisine de celle mesurée par d'autres auteurs (Aikawa, 1950), il convient de remarquer la kaliémie particulièrement basse (2,6 µEq/ml) mesurée chez nos animaux expérimentaux. Cette hypokaliémie est peut-être due à l'anesthésie au nembutal, qui entraîne chez le Lapin, une diminution de la kaliémie pouvant atteindre 30 p. 100 (Stewart, 1950) ; il reste cependant possible qu'elle reflète une variation physiologique rencontrée chez ces animaux.

Tableau IV. — *Concentration plasmatique du sodium et du potassium chez des Lapins en oligurie et en diurèse osmotique.*

	Sang artériel		Sang veineux rénal	
	Na µEq/ml	K µEq/ml	Na µEq/ml	K µEq/ml
Déshydratation	128 ± 1,7 *n* = 8	3,0 ± 0,25 *n* = 8	—	—
Diurèse osmotique	120 ± 10 *n* = 23	2,6 ± 0,4 *n* = 23	123 ± 10 *n* = 10	2,5 ± 1,0 *n* = 10

B. — Débit urinaire.

Il est extrêmement variable d'une expérience à l'autre puisqu'il dépend de nombreux facteurs (surcharge de mannitol, filtration glomérulaire, etc...). De plus, au cours d'une même expérience on a pu observer des débits tantôt cons-

TABLEAU V. — *Excrétion urinaire du sodium et du potassium chez des Lapins en diurèse osmotique.*

Débit urinaire moyen ml/mn/kg	0,47 ± 0,21 (n = 31)
Excrétion Na µ Eq/mn/kg	39 ± 25 (n = 23)
Excrétion K µ Eq/mn/kg	3,4 ± 2,5 (n = 25)

TABLEAU VI. — *Comparaison des clearances de la créatinine, du thiosulfate et de l'inuline chez le Lapin.*

Filtration glomérulaire mesurée par →	Clearance créatinine	Clearance Thiosulfate	Clearance inuline
Valeur moyenne ml/mn/kg.	2,79 ± 1,51	2,82 ± 1,64	2,40 ± 1,20
Nombre d'animaux.....	13	13	3
Nombre de périodes.....	109	108	26

TABLEAU VII. — *Débit urinaire, excrétion du sodium et du potassium chez un Lapin en diurèse osmotique par le mannitol.*

N°	Temps de recueil (mn)	Débit urinaire (ml/mn/kg)	Conc. Na µ Eq/ml	Conc. K µ Eq/ml	Excrétion Na µ Eq/mn/kg	Excrétion K µ Eq/mn/kg
U 1	1	0,56	76	5,1	43	2,9
U 2	1	0,61	72	5,1	44	3,1
U 3	1	0,62	73	5,1	45	3,1
U 4	1	0,60	68	5,0	41	3,0
U 5	1	0,65	71	5,0	46	3,3
U 6	1	0,66	68	5,0	45	3,3
U 7	1	0,69	71	5,0	49	3,5
U 8	1	0,72	68	5,0	49	3,6
U 9	1	0,69	68	4,9	47	3,4
U 10	1	0,63	68	4,9	43	3,1
U 11	1	0,63	66	5,0	42	3,2
U 12	1	0,63	61	5,0	38	3,1

Expérience du 1-10-1956. Lapin mâle : 2,88 kg.

tants (tableau VII), tantôt variables (tableau VIII). Des variations du rythme d'infusion de mannitol permettaient alors le maintien du débit urinaire. Les débits urinaires atteints se sont échelonnés de 0,06 ml/mn/kg à 1,03 ml/mn/kg (3).

TABLEAU VIII. — *Débit urinaire, excrétion du sodium et du potassium chez un Lapin en diurèse osmotique par le mannitol.*

N°	Temps de recueil (mn)	Débit urinaire (ml/mn/kg)	Conc. Na µ Eq/ml	Conc. K µ Eq/ml	Excrétion Na µ Eq/mn/kg	Excrétion K µ Eq/mn/kg
U 1	2	0,55	76	6,4	42	3,5
U 2	2	0,63	73	5,9	46	3,7
U 3	2	0,41	62	7,3	25	3,0
U 4	2	0,34	54	8,2	18	2,8
U 5	2	0,28	41	7,6	12	2,2
U 6	4	0,29	54	10,1	16	2,9
U 7	4	0,39	60	8,4	24	3,3
U 8	4	0,29	45	9,3	13	2,7
U 9	4	0,25	37	10,4	9,5	2,6
U 10	4	0,19	35	18,8	7	3,7
U 11	4	0,13	26	11,5	3,5	1,5
U 12	4	0,13	23	13,2	3	1,7

Expérience du 20-12-1955. Lapin mâle : 3,16 kg.

C. — Excrétion sodique.

On a observé, là encore, une grande variation, en étroite corrélation d'ailleurs avec les variations du débit urinaire : en effet, comme le tableau VIII en montre un exemple, la diminution du débit urinaire s'accompagne d'une diminution de la concentration du sodium, dont l'excrétion par minute se trouve donc diminuée dans des proportions supérieures à celle du débit urinaire. Cette observation traduit sans doute (WILDE, 1960) l'augmentation, pour les faibles débits, de l'efficacité de la réabsorption distale du sodium, dont il sera discuté plus loin (cf. chapitre V).

Dans nos expériences, la valeur moyenne de l'excrétion sodique (23 expériences) est de 39 ± 25 µ Eq/mn/kg de poids, tandis que les valeurs extrêmes se situent respectivement à 6 et à 105 µEq/mn/kg.

D. — Excrétion potassique.

Contrairement à ce qui se passe pour le sodium, l'excrétion potassique est peu affectée par les variations du débit urinaire. On constate en effet (tableau VIII)

(3) Nous avons choisi d'exprimer les débits urinaires en ml/mn/kg de poids corporel, bien que dans la plupart des expériences le débit n'ait été mesuré que sur un rein. Nous avons donc admis au débit urinaire identique pour le rein dont l'uretère n'a pas été cathétérisé, ce que nous avons vérifié, dans un certain nombre de cas, en mesurant par sondage vésical le volume d'urine émis par ce rein pendant la durée de l'expérience.

qu'à une diminution du débit urinaire correspond une augmentation de la concentration du K, dont l'excrétion par minute ne varie que dans de faibles limites. On observe cependant des variations individuelles importantes puisque, pour 25 expériences, la valeur moyenne de l'excrétion potassique est de $3,4 \pm 2,5$ µ Eq / mn /kg poids.

IV. — *FILTRATION GLOMÉRULAIRE*

On a utilisé pour mesurer la filtration glomérulaire trois indicateurs différents : l'inuline, la créatinine et le thiosulfate.

Les mesures de clearance ont été faites, tantôt en courbes plasmatiques étales pendant une infusion continue de l'indicateur, tantôt en courbe plasmatique descendante, après une injection intraveineuse unique. Dans ce cas, des échantillons de sang artériel suffisamment rapprochés (toutes les minutes) ont permis une détermination précise de la courbe de concentration dans le sang artériel des indicateurs glomérulaires utilisés ; de plus, on a alors tenu compte de l'espace mort intrarénal, déterminé pour chaque animal pour le volume d'urine recueilli entre l'injection des indicateurs et l'apparition du maximum de concentration urinaire de l'indicateur glomérulaire.

Le tableau VI résume les valeurs moyennes obtenues à l'aide des trois indicateurs glomérulaires utilisés. En moyenne, ces valeurs (2,8 ml /mn /kg) sont légèrement inférieures à celles décrites chez le Lapin (3,12 ml /mn /kg pour Brod et Sirota, 1949), ce qui s'explique sans doute par les conditions opératoires adoptées.

CHAPITRE III

ÉTUDE CINÉTIQUE DU COMPORTEMENT RÉNAL DES HÉMATIES ET DES SUBSTANCES GLOMÉRULAIRES

Les mécanismes de la formation de l'urine par le rein impliquent l'existence de processus complexes qui requièrent l'activité des différents segments constitutifs du néphron : l'ultra-filtrat du plasma qui constitue, au sortir des glomérules, l'urine primitive subit de la part des cellules tubulaires d'importantes modifications, qualitatives d'une part, mais également quantitatives, puisque le volume d'urine finale excrété ne correspond, dans les conditions habituelles, qu'à une infime proportion (1 à 2 p. 100) du volume de l'urine primitive ; même au cours de polyuries intenses obtenues par l'infusion de diurétiques osmotiques, le volume d'urine émise ne dépasse jamais 20 à 30 p. 100 du filtrat glomérulaire. Cette importante réduction du débit doit se traduire par l'existence d'un « temps de transit intratubulaire » qu'il importe, dans une étude cinétique, de déterminer. Ce temps de transit intratubulaire peut d'ailleurs varier selon les substances considérées, dans la mesure où des échanges bidirectionnels interviennent, à travers les parois tubulaires, entre l'urine intratubulaire et le milieu intracellulaire ou interstitiel, dont les modalités de renouvellement sont déterminées, non seulement par les échanges avec l'urine intratubulaire, mais aussi par les échanges avec le sang circulant. Or le maintien de la filtration glomérulaire nécessite un débit circulatoire intense (le débit circulatoire représente pour les deux reins, un quart du débit cardiaque : Smith, 1951, 1956), et l'on doit s'attendre dans ces conditions, à ce que le temps de transit intrarénal du sang soit extrêmement court.

Dès lors, l'analyse cinétique de « signaux radioactifs » introduits dans la circulation générale et recueillis soit dans le sang veineux rénal, soit dans l'urine, doit permettre d'obtenir des informations sur la nature et l'intensité des processus tubulaires qui affectent chaque substance présente dans l'urine primitive et déterminent les modalités de son excrétion.

Nous avons présenté très schématiquement, sur la figure 3, les divers types de courbes que l'on doit observer dans le sang veineux rénal et dans l'urine, lorsqu'un signal de forme identique, mais correspondant à des substances dont le comportement rénal est différent, est introduit dans la circulation.

En A, on a figuré le comportement d'une substance « glomérulaire », qui, après son passage au niveau des glomérules, ne subit aucune modification ultérieure le long

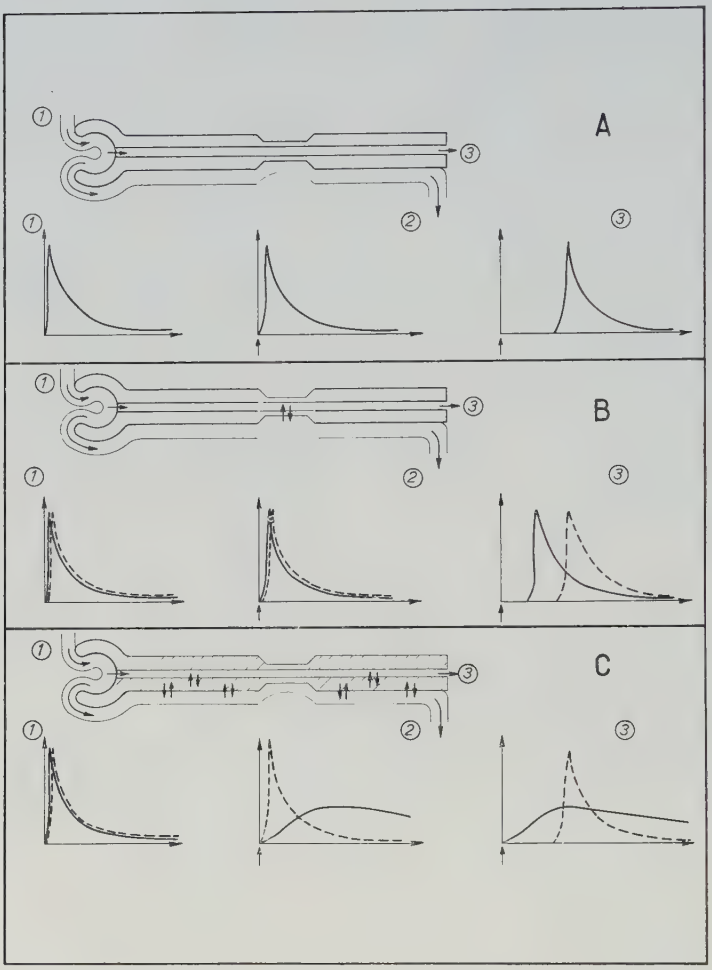

FIG. 3. — *Étude théorique des courbes d'apparition dans le sang veineux rénal et dans l'urine de divers indicateurs introduits par voie circulatoire.*

En A, on a représenté le cas d'une substance glomérulaire, dont le comportement est rappelé en B et en C par les courbes en pointillé.

On note le retard de l'apparition de l'indicateur glomérulaire dans l'urine.

En B, on a représenté le cas d'une substance présentant, à un niveau donné du néphron, des échanges bidirectionnels avec le milieu extracellulaire. Dans ce cas, on note une précession de l'apparition dans l'urine de cette substance par rapport à l'indicateur glomérulaire.

En C, on a représenté le cas d'une substance présentant, tout le long du néphron, des échanges bidirectionnels avec un compartiment cellulaire se renouvelant lui-même à partir du milieu extracellulaire. On note alors : 1° un amortissement complet du signal recueilli dans le sang veineux rénal ; 2° une précession accompagnée d'un amortissement du signal recueilli dans l'urine par rapport au signal glomérulaire.

Les « signaux » introduits par voie circulatoire sont supposés identiques pour les diverses substances :

En (1) : les signaux introduits dans l'artère rénale ;
En (2) : les signaux recueillis dans la veine rénale ;
En (3) : les signaux recueillis dans l'urine.

des tubules, les parois sont donc considérées comme imperméables à la diffusion de cette substance. Dans ces conditions, le signal artériel doit apparaître dans le sang veineux rénal après un décalage de temps (faible) correspondant au temps de transit vasculaire à travers le rein, tandis que le signal urinaire n'apparaît qu'au bout d'un temps plus long, qui caractérise le temps de transit tubulaire (dans ce schéma nous n'avons pas tenu compte de la modification de la forme du signal due par exemple, à la réabsorption de liquide le long du tubule qui provoque une concentration de l'indicateur glomérulaire, ou à la dispersion de longueur dans la population de néphrons, dont il sera discuté dans un prochain chapitre).

En B, nous avons représenté les modalités d'apparition d'une substance pour laquelle il existe, le long du néphron, une zone perméable, permettant l'existence d'échanges directs entre l'urine intratubulaire et le milieu extracellulaire, sans qu'aucun compartiment intermédiaire ne s'interpose entre les deux milieux ; dans ce cas, le signal recueilli dans le sang veineux rénal n'est pas différent de celui de l'indicateur glomérulaire (rappelé dans les deux schémas B et C par des courbes en pointillé), mais on observe dans l'urine une précession de cette substance sur la substance glomérulaire, du fait du « court-circuit » d'une partie du trajet tubulaire par l'indicateur ayant cheminé par la voie vasculaire, plus rapide. Notons que si les échanges à travers les parois du segment perméable sont extrêmement intenses (cas de la figure), le signal recueilli dans l'urine doit présenter un aspect « unimodal », tandis que dans le cas d'échanges partiels, on doit observer l'apparition d'un signal d'allure bimodale, le deuxième sommet étant contemporain du signal glomérulaire (Bronner et coll., 1961).

En C, la substance dont le comportement est représenté présente tout le long des tubules, des échanges bidirectionnels avec un compartiment cellulaire, lui-même susceptible de se renouveler par des échanges bidirectionnels avec le milieu interstitiel ; dans ce cas, on doit observer un amortissement complet du signal artériel, aussi bien dans le sang veineux rénal, par suite des échanges entre plasma ou liquide interstitiel et compartiment intracellulaire, que dans l'urine où les échanges intervenus ont pour effet l' « écrêtage » du signal délivré par les glomérules. La précession d'une telle substance sur l'indicateur glomérulaire doit être d'autant plus importante que la « charge » du compartiment intermédiaire s'effectue plus rapidement et que les échanges entre ce compartiment et l'urine intratubulaire sont plus intenses ; c'est dire qu'elle dépend des propriétés de perméabilité des membranes de cellule tubulaires.

L'étude cinétique du comportement des indicateurs glomérulaires (inuline, créatinine ou thiosulfate) du radiosodium (^{24}Na) et du radiopotassium (^{42}K) nous amènera au cours de ce travail à illustrer par des exemples les trois cas théoriques envisagés ici ; cependant nous verrons que le comportement de l'eau tritiée ne permet de se ramener à aucun des cas décrits ci-dessus, ce qui nous a amené à proposer une interprétation différente pour rendre compte des phénomènes observés.

Il ressort de ce qui précède, qu'avant d'aborder le comportement cinétique de l'eau et des électrolytes au cours de leur passage à travers le rein, il importe, d'une part, de connaître le temps de passage du sang dans le circuit vasculaire du rein, d'autre part, d'étudier les modalités d'apparition dans l'urine d'une substance glomérulaire, de façon à définir le temps de transit intratubulaire.

Nous examinerons successivement ces deux problèmes dans ce chapitre.

I. — *ÉTUDE CINÉTIQUE DU COMPORTEMENT DES HÉMATIES DANS LE REIN DE LAPIN*

Nous avons choisi, pour estimer le temps de transit du sang à travers le rein, d'utiliser les hématies marquées au ^{32}P. En effet, le rayonnement β du ^{32}P présente des caractéristiques favorables (cf. tableau II) pour la détermination continue de sa concentration dans le sang circulant, à l'aide d'un compteur de Geiger Müller cylindrique autour duquel est enroulé un cathéter. La méthode employée est la suivante : on injecte par voie intraveineuse une certaine quantité d'hématies marqués au ^{32}P et on mesure la concentration du ^{32}P dans une dérivation carotidojugulaire d'une part, et dans le sang provenant d'une sonde située dans la veine rénale et s'écoulant à débit constant dans un récipient situé à quelques centimètres au-dessous du niveau de l'animal. Le laps de temps séparant l'apparition du maximum de radioactivité dans les deux dérivations procure une estimation du temps de transit rénal des hématies (on admet alors que la circulation dans le système artériel est suffisamment rapide pour que l'on puisse considérer que l'apparition des hématies marquées dans la carotide soit contemporaine de leur apparition dans l'artère rénale).

A. — Protocole expérimental.

L'animal est préparé selon les modalités indiquées au chap. II. La dérivation carotidojugulaire est constituée d'un cathéter de polyéthylène (80 à 100 cm de longueur, 1 mm de diamètre interne) dont une certaine longueur est enroulée autour d'un compteur de Geiger-Müller cylindrique. De même la sonde veineuse est raccordée à un cathéter enroulé en spirale autour d'un second compteur de Geiger-Müller.

Les deux compteurs, isolés du bruit de fonds radioactif ambiant (corps de l'animal) par un jeu de briques de plomb dont l'une est percée de deux petits orifices par où passent les cathéters, sont reliés à des ensembles de comptage eux-mêmes reliés à deux intégrateurs électromécaniques (Morel et Serrell, 1949 ; Morel, 1950), permettant l'inscription, sur un cylindre enregistreur, de traits dont la longueur est inversement proportionnelle à la radioactivité détectée à chaque instant par les compteurs. On peut ainsi suivre, en fonction du temps, l'évolution de la concentration des hématies marquées circulant dans les deux circuits.

Un compte-gouttes à contact électrique situé à l'extrémité de la sonde veineuse permet l'enregistrement du débit veineux (nécessaire pour effectuer les corrections d'espace mort). A la fin de l'expérience (3 à 5 mn après l'injection), on détermine le bruit de fonds radioactif après rinçage des cathéters ainsi que l'efficacité propre de chaque compteur en faisant circuler dans les cathéters une solution convenablement diluée de ^{32}P.

Ces diverses données permettent l'analyse des enregistrements obtenus et leur transcription graphique (cf. fig. 4).

Les animaux ont reçu un échantillon de leurs propres hématies. A cet effet, une prise de sang a été pratiquée au début de la préparation de l'animal, et les hématies, après centrifugation et rinçage, sont incubées pendant une heure à

37°C dans une solution physiologique contenant ^{32}P sans entraîneur (300 à 500 µCi pour 5 ml de sang). Elles sont ensuite lavées trois fois et remises en suspension dans une solution physiologique avant leur injection intraveineuse.

On a également utilisé cette technique pour étudier l'évolution, dans les instants qui suivent leur injection intraveineuse, de la concentration du ^{24}Na et du ^{42}K dans ces diverses dérivations. En général, on a réalisé sur chaque animal deux expériences successives ; la première comportait alors toujours l'injection de ^{42}K dont la disparition rapide dans le plasma, par suite de la pénétration de l'indicateur dans le compartiment cellulaire de K, permettait, dans un délai bref (30 mn) une seconde injection soit de ^{24}Na, soit d'hématies marquées au ^{32}P. Les résultats relatifs au comportement vasculaire de ^{24}Na et de ^{42}K seront discutés ultérieurement (chap. IV et V).

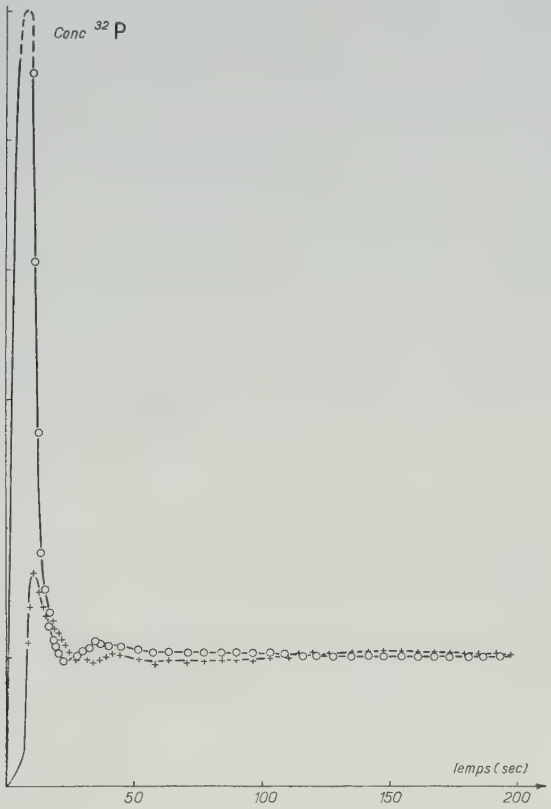

FIG. 4. — *Évolution de la concentration du ^{32}P dans une dérivation carotido-jugulaire et dans la veine rénale gauche après injection intraveineuse d'hématies marquées au ^{32}P.*

En abscisses : temps en sec ;

En ordonnées : radioactivité mesurée en unités arbitraires :

O : dans une dérivation carotido-jugulaire ;

+ dans la veine rénale gauche.

On note un amortissement important du « signal » artériel au cours de son passage à travers le rein, ainsi qu'un décalage de quelques secondes qui traduit le temps de transit intrarénal des hématies.

(Expérience du 21-6-1956.)

B. — Résultats.

Les résultats rapportés ici concernent dix expériences dont six comportant un enregistrement au niveau de la veine rénale gauche, et quatre au niveau de la veine cave inférieure.

La figure 4 montre l'évolution de la concentration des hématies marquées au ^{32}P dans le sang carotidien d'une part, et dans le sang veineux rénal d'autre part, après leur injection dans une jugulaire. On observe, dans le sang carotidien le passage d'une forte ondée radioactive. Ce premier pic correspond au passage dans le sang artériel des hématies injectées par voie veineuse ; il est suivi généralement d'un second pic très amorti, de recirculation, puis on observe une concentration en plateau qui traduit la répartition uniforme des hématies marquées dans le sang circulant (Morel et Combrisson, 1957). Dans la veine rénale, on constate l'apparition d'un clocher de radioactivité très amorti par rapport au pic artériel, mais toujours présent. Dans quatre cas sur six on observe même (fig. 4) un second pic correspondant au second pic artériel, puis la courbe de concentration des hématies se superpose avec la courbe du sang artériel. En effet, les mesures de l'hématocrite artériel et de l'hématocrite veineux rénal effectuées dans ces expériences ont procuré des valeurs très voisines (hématocrite artériel $0{,}35 \pm 0{,}015$, hématocrite veineux rénal $0{,}36 \pm 0{,}015$).

Le temps de circulation intrarénale a été estimé à partir des enregistrements, compte tenu d'un décalage du tracé de la veine rénale correspondant à l'espace mort de la sonde veineuse rénale (11 gouttes entre l'extrémité de la sonde et le compteur de Geiger-Müller).

La relative imprécision des tracés ne permet pas une détermination rigoureuse du temps de circulation. Cependant, *le laps de temps séparant les sommets de la courbe de concentration du ^{32}P dans le sang artériel et dans le sang veineux rénal est de 5 à 10 sec, ce qui démontre la rapidité du temps de transit des hématies à travers le rein.*

Par contre, l'évolution de la concentration des hématies marquées dans le sang provenant de la veine cave inférieure fait apparaître le caractère hautement variable des conditions circulatoires existant dans ces conditions expérimentales au niveau de territoires musculaires (la sonde était en effet placée de telle sorte qu'elle recueillait le sang veineux issu de la circulation des membres inférieurs). On constate en effet que le clocher détecté dans le sang carotidien n'apparaît dans le sang provenant de la veine cave inférieure que dans deux expériences, et qu'il présente alors un amortissement beaucoup plus important que celui observé dans la veine rénale, tandis que dans deux autres cas, la courbe de concentration des hématies dans le sang de la veine cave augmente progressivement sans présenter de maximum et ne permet donc pas d'évaluation du temps de transit. La figure 5 présente un exemple de chaque type de courbe observée. Il semble donc que, dans les conditions expérimentales adoptées, le maintien de conditions hémodynamiques satisfaisantes dans l'artère rénale soit assuré en priorité.

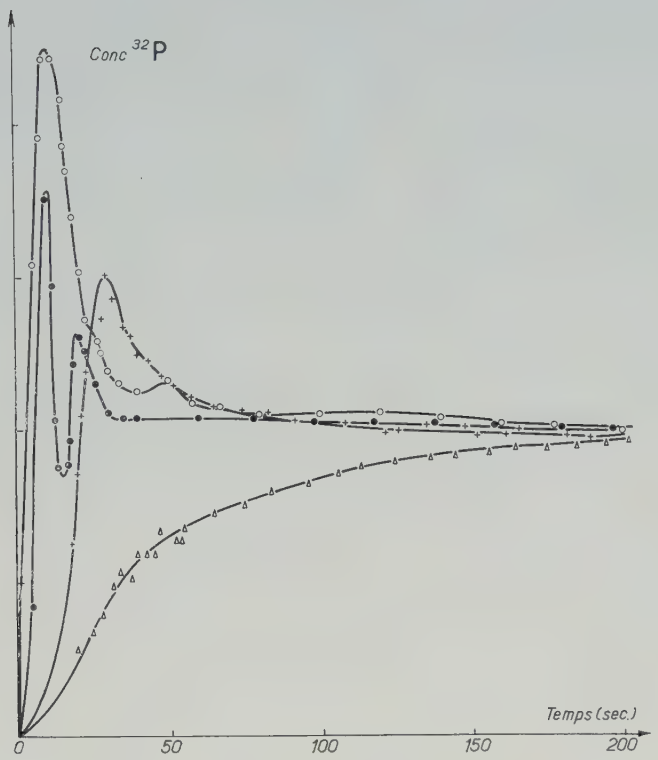

FIG. 5. — *Évolution de la concentration du* ^{32}P *dans une dérivation carotido-jugulaire et dans la veine cave inférieure, après injection intraveineuse d'hématies marquées au* ^{32}P.

En abscisses : temps en sec ;

En ordonnées : radioactivité mesurée en unités arbitraires :

O, ● : dans la dérivation carotido-jugulaire ;

+, ▲ : dans la veine cave inférieure.

On note une grande variabilité dans l'apparition du signal radioactif dans la veine cave inférieure, bien que les signaux artériels soient très comparables.

L'amortissement, peu important dans le cas de l'expérience du 19-7-1956 (O, +) est complet dans le cas de celle du 10-7-1956 (●, △).

C. — Discussion.

L'importance des problèmes d'hémodynamique rénale est telle qu'elle a suscité au cours des dernières années de nombreux travaux, qu'il ne peut être question de discuter ici (cf. les revues récentes de WINTON, 1959 ; OCHWADT, 1959 ; THURAU, 1960). Au reste, ce travail n'avait pas pour but l'étude expérimentale de l'hémodynamique rénale, mais simplement l'estimation du temps de transit global du sang à travers le rein. On discutera plus loin l'importance du débit sanguin dans les régions profondes du rein et ses implications dans les mécanismes de concentration de l'urine ; qu'il nous suffise de dire ici que le débit médullaire ne représente qu'une faible partie du débit rénal total (LILIENFELD,

1960 ; KRAMER et coll., 1960 ; THURAU et coll., 1960), que nos conditions expérimentales ne pouvaient pas nous permettre de distinguer.

Un point cependant mérite d'être discuté : les hématies marquées sont-elles un indicateur convenable du comportement du sang total à travers le rein ? En effet, l'existence de shunts vasculaires préférentiels pour les hématies (PAPPENHEIMER, 1956) a été invoquée pour expliquer l' « hématocrite fonctionnel » relativement bas du rein (GIBSON et coll., 1948 ; LILIENFELD et coll., 1956). Bien que la théorie de la séparation globulo-plasmatique, énoncée par PAPPENHEIMER, ait été rejetée sur la base de nombreux arguments expérimentaux (cf. par exemple THURAU et coll., 1962), LILIENFELD et coll. (1956-1957) ont mesuré chez le Chien un temps de circulation intrarénale plus faible pour les hématies que pour le plasma, et le mécanisme physiologique de cet éventuel court-circuit des hématies n'est pas encore connu (LEAF, 1960). S'agit-il d'un véritable « shunt » des hématies, ou d'une diffusion extravasculaire des protéines, qui a été invoquée au moins dans les régions profondes du rein (ALLEN et coll., 1953 ; COLLINS et coll., 1958) ?

Rappelons à ce propos que des processus de diffusion peuvent amener un retard dans l'apparition d'un signal vasculaire, comme l'indiquent les résultats de MOREL et COMBRISSON (1957), qui observent un temps de circulation « oreille-carotide » plus long lorsqu'on injecte du ^{24}Na, diffusant largement dans les territoires extracellulaires, que celui mesuré à l'aide des hématies marquées au ^{32}P, strictement intravasculaires.

Quoi qu'il en soit, l'ordre de grandeur du temps de transit rénal rapporté ici apparaît en accord avec celui mesuré chez le Chien à l'aide d'un indicateur plasmatique (Bleu Evans) par KRAMER et coll. (KRAMER et coll., 1960 ; THURAU et coll., 1960).

Cette concordance entre les résultats obtenus par KRAMER et coll. en utilisant un indicateur plasmatique et ceux que nous présentons ici, fondés sur l'utilisation d'hématies marquées, nous semble exclure que d'importantes différences se fassent jour selon que l'on utilise l'un ou l'autre des types d'indicateurs.

II. — *MESURE DU TEMPS DE TRANSIT D'UNE SUBSTANCE GLOMÉRULAIRE CHEZ LE LAPIN EN DIURÈSE OSMOTIQUE*

Si le temps de transit rénal dans le système vasculaire est extrêmement faible, il n'en est pas de même, de toute évidence, pour le temps de transit du filtrat glomérulaire à travers les néphrons. Aussi nous avons étudié, dans les conditions de polyurie osmotique réalisées, les modalités d'apparition dans l'urine d'un indicateur glomérulaire (inuline ou thiosulfate) injecté par voie intraveineuse, de façon à estimer le temps de transit à travers les néphrons ainsi que l'espace mort intrarénal et à préciser les variations de ces deux paramètres en fonction du débit urinaire.

A. — Modalités d'apparition des indicateurs glomérulaires dans l'urine.

Les figures 6 et 7 illustrent les modalités d'apparition urinaire de l'inuline et du thiosulfate. La figure 6 montre l'évolution de la concentration de l'inuline dans des échantillons successifs de quatre gouttes d'urine, recueillis à partir de l'injection intraveineuse d'inuline. On voit que cette concentration, nulle dans les premiers échantillons, augmente rapidement jusqu'à une valeur maximum atteinte environ 3 minutes après l'injection, pour redescendre ensuite et tendre vers une valeur d'équilibre. La figure 7 présente deux exemples d'évolution de la concentration du thiosulfate ^{35}S dans le sang artériel et dans les échantillons successifs

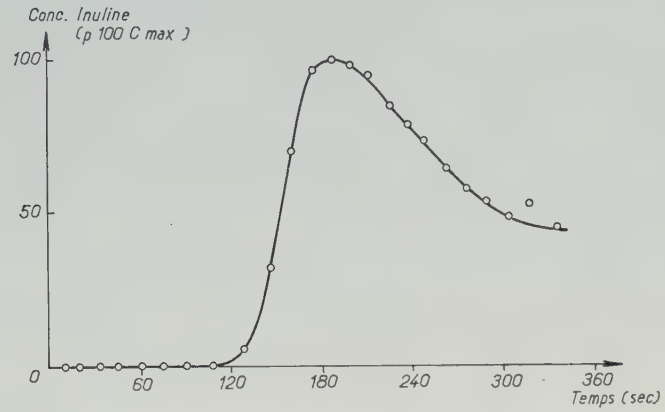

FIG. 6. — *Évolution de la concentration de l'inuline dans des échantillons successifs d'urine recueillis après l'injection intraveineuse d'inuline chez un Lapin en diurèse osmotique.*

En abscisses : temps en sec ;

En ordonnées : concentration de l'inuline exprimée en p. 100 de la concentration maximale atteinte.

On note : 1° que le temps de transit modal de l'inuline est, dans cette expérience, de 3,5 mn. ; 2° que l'apparition de l'inuline dans les échantillons d'urine successifs se fait selon une courbe d'allure sigmoïde, qui traduit la dispersion de longueur des néphrons (cf. chap. IV).

(Expérience du 13-3-1962).

Echantillons recueillis par fractions de 70 mg.

d'urine recueillis par périodes d'une minute (les courbes de gauche correspondent à une injection intraveineuse rapide, tandis que celles de droite correspondent à une injection intraveineuse plus lente (1 minute) au cours de laquelle on a contrôlé la concentration maximum atteinte par l'indicateur dans le sang artériel).

Le temps d'apparition du maximum, moins bien défini, dans ce cas, à cause du mode de recueil, se situe également autour de 3 minutes, tandis que l'évolution ultérieure de la concentration urinaire reflète l'évolution de la concentration plasmatique.

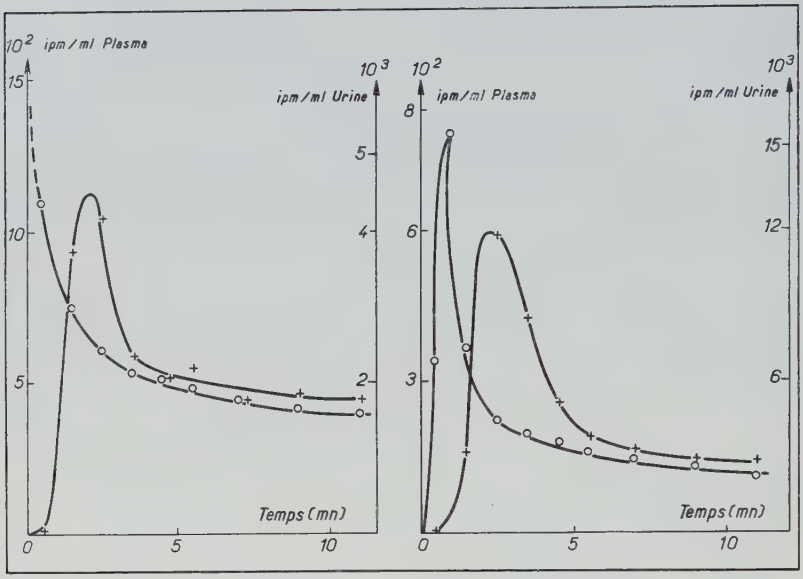

FIG. 7. — *Évolution de la concentration dans le plasma artériel et dans l'urine de thiosulfate marqué au ^{35}S, après son injection intraveineuse chez des Lapins en diurèse osmotique.*

En abscisses : temps en mn ;

En ordonnées : radioactivité mesurée (en ipm/ml) :

O : dans le plasma artériel (échelle de gauche) ;

\+ : dans l'urine (échelle de droite).

A gauche : Expérience du 2-12-1957, injection intraveineuse rapide.

A droite : Expérience du 20-5-1957, injection intraveineuse lente (30 sec).

Les échantillons d'urine sont recueillis par période d'1 mn pendant les 6 premières mn, puis par périodes de 2 mn.

On note dans les deux cas, un temps de transit modal voisin de 2,5 mn.

B. — Temps de transit et espace mort intrarénal.

Le tableau IX groupe les résultats concernant les modalités d'apparition des indicateurs glomérulaires utilisés, dans dix expériences comportant le recueil d'urine par échantillons d'une minute et dans six autres où le recueil d'échantillons successifs de 4 gouttes a été réalisé.

L' « espace mort intrarénal » (V_{IR}) est défini, pour un rein, par le volume d'urine écoulé entre le moment de l'injection de l'indicateur glomérulaire, et le moment où sa concentration dans l'urine atteint une valeur maximale (temps de transit modal).

Nous avons choisi, pour définir l'espace mort intrarénal, le « temps de transit modal », en accord avec CHINARD (CHINARD, 1955) qui considère ce mode d'estimation comme plus représentatif de l'espace mort intrarénal que celui calculé au moyen du « temps d'apparition » de l'indicateur glomérulaire (MORALES et coll., 1950). Ce dernier espace représente en effet une valeur minimale puisqu'il est calculé sur la base des données relatives aux néphrons les plus courts.

Le débit urinaire moyen ($\dot{V}$) a été calculé, comme il a été précisé plus haut, après pesée des échantillons d'urine recueillis, jusqu'à l'apparition du maximum de concentration de l'indicateur glomérulaire.

TABLEAU IX. — *Relations entre le débit urinaire et le temps de transit modal du thiosulfate ou de l'inuline après leur injection intraveineuse chez des Lapins en diurèse osmotique.*

Expérience du	Poids de l'animal kg	Temps de transit modal mn	Espace mort intrarénal (pour un rein)		Débit moyen (pour un rein)	
			ml	ml /kg poids	ml /mn	ml /mn × kg poids
19-3-1962*	2,47	6	0,49	0,20	0,078	0,032
27-2-1962*	2,63	2,5	0,55	0,21	0,16	0,06
13-3-1962*	2,78	3	1,09	0,40	0,25	0,09
22-11-1960*	3,65	5,5	2,30	0,63	0,43	0,12
13-5-1957	3,06	3,5	1,84	0,60	0,52	0,17
3-11-1960*	4,25	2	1,77	0,41	0,77	0,18
10-2-1958	2,60	1,5	1,14	0,44	0,57	0,21
17-2-1958	2,77	1,5	1,39	0,51	0,69	0,25
27-1-1958	2,89	1,5	1,75	0,60	0,88	0,30
12-6-1957	2,55	3,5	2,74	1,07	0,79	0,31
19-11-1957	2,86	2,5	2,52	0,88	0,96	0,34
5-12-1960*	2,08	2,5	1,81	0,87	0,87	0,35
2-12-1957	2,25	2,5	2,47	1,10	0,82	0,36
11-6-1957	2,18	2,5	2,19	1,00	0,87	0,40
31-3-1958	2,88	1,5	2,35	0,81	1,18	0,40
26-11-1957	2,81	1,5	2,18	0,78	1,40	0,50

* Echantillons recueillis par fractions de 70 mg.

Le débit urinaire et l'espace mort intrarénal ont été normalisés en fonction du poids de l'animal de façon à faciliter les comparaisons. Ces dernières valeurs sont alors désignées respectivement par $\dot{V}'$ et V'_{IR}.

L'examen du tableau IX permet de constater que le temps de transit modal ne varie que dans des limites assez étroites, comprises entre 1,5 et 3,5 mn, sauf pour quelques expériences où le débit urinaire était très faible. Au contraire, l'espace mort intrarénal tend à augmenter lorsque le débit urinaire augmente. Pour expliciter ce point, nous avons calculé le coefficient de corrélation reliant $\dot{V}'$ et V'_{IR}, ainsi que l'équation de la droite de régression linéaire représentative des deux paramètres ci-dessus.

L'équation de la droite de régression linéaire est la suivante :

$$V'_{IR} = 1{,}92\ \dot{V}' + 0{,}17$$

et le calcul du coefficient de corrélation procure une valeur de 0,92, ce qui indique une très étroite corrélation entre les deux paramètres ($N = 15$, $p < 0{,}001$).

Les résultats exposés ci-dessus concordent parfaitement avec les observations de CHINARD qui mesure l'espace mort intrarénal chez le Chien en injectant dans une artère rénale un indicateur glomérulaire et en calculant le temps de transit modal pour le rein considéré (CHINARD, 1955).

L'augmentation de l'espace mort intrarénal en fonction du débit urinaire traduit sans aucun doute l'augmentation du volume individuel des néphrons par dilatation de la lumière intratubulaire. L'observation directe, *in vivo*, des tubules urinaires au cours de polyurie confirme d'ailleurs cette interprétation.

Nos résultats permettent donc de calculer, dans les conditions expérimentales réalisées, un « temps de transit modal », qui s'élève à 2,7 $\pm$ 1,4 mn pour les seize expériences présentées ici. *Le temps de transit à travers le système des néphrons est donc beaucoup plus élevé que le temps de transit du sang à travers le système vasculaire du rein.*

Nous verrons, dans les chapitres suivants, comment cette différence de comportement des indicateurs vasculaires d'une part, et glomérulaires d'autre part, nous a permis d'interpréter certains aspects du comportement urinaire du sodium et du potassium.

CHAPITRE IV

ÉTUDE CINÉTIQUE DU COMPORTEMENT RÉNAL DU ^{42}K

Les problèmes posés par l'excrétion du potassium sont encore, à l'heure actuelle, loin d'être résolus. Il suffit de se reporter aux dernières revues récentes consacrées à ce problème (Morel, 1961 ; Berliner, 1961) pour constater que de nombreuses divergences persistent, en dépit d'une augmentation impressionnante des données expérimentales relatives à l'excrétion de cet important constituant ionique du milieu intracellulaire.

Il faut dire que les dix dernières années ont vu se modifier complètement nos conceptions sur les modalités de l'excrétion du potassium, au fur et à mesure que des évidences provenant d'abords expérimentaux nouveaux sont venus invalider les données fondées sur les résultats des clearances comparées. En effet, l'excrétion du potassium s'effectue dans les conditions normales à un taux qui ne représente en général qu'une faible proportion (entre 5 et 10 p. 100) du potassium filtré au niveau des glomérules ; aussi a-t-on longtemps pensé (Winkler et Smith, 1942) que le potassium présent dans l'urine n'est autre que la fraction du potassium filtré qui a échappé aux phénomènes de réabsorption tubulaire. La régulation de la balance potassique s'effectuerait dans ces conditions par une régulation des mécanismes de réabsorption. Cependant, des études pharmacologiques ont suggéré vers 1950 (Berliner et coll., 1948 ; Mudge et coll., 1950) que des processus de sécrétion tubulaire pouvaient, dans certains cas, être mis en évidence pour le potassium, qui devint ainsi le *premier constituant normal de l'urine* pour lequel il soit nécessaire de postuler la *coexistence de processus de réabsorption et de processus de sécrétion*, phénomènes que la technique des clearances, fondée sur l'étude du bilan net de l'activité des néphrons, ne peut évidemment pas déceler. On trouvera détaillés, dans les revues récentes signalées ci-dessus, les arguments expérimentaux qui ont permis d'arriver à la notion — communément admise aujourd'hui — que la totalité du potassium excrété dans l'urine provient de processus de sécrétion tubulaire, tandis que le potassium du filtrat glomérulaire subit, à un niveau proximal par rapport à celui de la sécrétion, une réabsorption quasi complète. Mais, à l'intérieur de ce cadre, bien des problèmes restent à résoudre : ainsi, les localisations respectives précises des processus de réabsorption et de sécrétion sont encore discutées ; alors que les premiers résultats de microponction laissaient prévoir (Wirz et Bott, 1954) que la totalité du potassium filtré est réabsorbée dès la fin du tubule contourné proximal, des résultats plus récents suggèrent que le processus de réabsorption n'est pas achevé à la fin du tubule proximal (Lichtfield et Bott, 1962) mais continue également le long des tubules contournés distaux (Marsh, 1962), tandis que les expériences de microperfusion de tubules proximaux de *Necturus* (Oken et Solomon, 1961) font apparaître l'existence de flux bidirectionnels de potassium, dont la résultante se traduit parfois par une sécrétion de potassium. Les très nombreuses données expérimentales issues de la technique de la diurèse

interrompue sont loin d'être concordantes, du fait en particulier de la diversité des conditions expérimentales adoptées, ainsi que de différences manifestes de comportement des diverses espèces de Mammifères (Morel et coll., 1963).

C'est ainsi que, chez le Chien, la plupart des auteurs constatent une augmentation de la concentration du potassium dans les échantillons d'urine ayant séjourné, au cours de l'interruption de la diurèse, au contact de segments relativement distaux des néphrons (Hierholzer et coll., 1960 ; Jeanike et coll., 1960 ; Sullivan et coll., 1960 ; Sullivan, 1961 ; Vander, 1961 ; Walker et coll., 1961). Cependant, chez le Lapin, on n'observe au cours de la diurèse interrompue aucune modification de la concentration du potassium dans les échantillons distaux (Morel et coll., 1959, 1962 ; Amiel et coll., 1961) ; chez le Rat, par contre, l'existence ou l'absence d'un clocher distal de concentration du potassium semble lié à la durée de l'interruption de la diurèse (Williamson et coll., 1961).

Quant à la localisation exacte de cette zone distale de sécrétion, que la technique de diurèse interrompue ne peut en aucun cas procurer, elle est encore controversée. Les expériences de microcathétérisation des canaux collecteurs chez le Hamster, mises au point par Ullrich et coll. (Jarausch et Ullrich, 1955) ont apporté elles aussi des informations contradictoires ; Hilger et coll. (1958) concluent d'une série extensive de microcathétérisations que les canaux collecteurs, au moins dans leur portion médullaire ne sont le siège d'aucun phénomène de sécrétion, tandis que Hierholzer (1961) conclut à la participation des canaux collecteurs à la sécrétion du potassium, sans exclure pour autant l'existence de ces processus dans les tubules contournés distaux.

En ce qui concerne les mécanismes cellulaires responsables de l'excrétion tubulaire du potassium, nos connaissances sur cet important aspect de la physiologie des cellules épithéliales sont encore très succintes, et l'abondance des schémas proposés ne traduit que notre ignorance des mécanismes intimes qui président à la répartition ionique entre le milieu intracellulaire et le milieu interstitiel. Si l' « échange Na-K », proposé par Berliner et coll. (1951) sur la base de l'étude extensive des constituants de l'urine a l'avantage de satisfaire les conditions d'électroneutralité, il ne peut suffire (Morel, 1961) à rendre compte de la totalité des situations expérimentales observées, et il est certain que les relations entre la réabsorption d'ions Na^+ et le sécrétion d'ions K^+ sont plus complexes qu'un simple échange stoechiométrique.

Cet exposé des contradictions qui concernent les modalités de l'excrétion du potassium fait apparaître le caractère inéluctable d'une révision des interprétations et des hypothèses de travail au fur et à mesure que des précisions expérimentales nouvelles feront progresser nos connaissances dans ce domaine, en même temps qu'il met l'accent sur la nécessité de confronter les informations obtenues à l'aide d'abords expérimentaux aussi variés que possible.

Parmi les techniques développées au cours des dernières années, l'utilisation des indicateurs nucléaires, et en particulier du ^{42}K, a justement procuré un abord expérimental nouveau, qui présente l'incontestable avantage de ne pas nécessiter d'intervention directe au niveau du rein ; elle permet d'obtenir certaines informations cinétiques dont la confrontation avec les résultats obtenus par d'autres méthodes peut se révéler fructueuse. Les travaux de Morel (1955) et de Black et coll. (1955, 1956) ont ainsi mis en évidence de façon indiscutable l'origine cellulaire du potassium urinaire. Nous exposerons dans ce chapitre les résultats expérimentaux obtenus par l'étude cinétique du comportement rénal de ^{42}K, en nous limitant exclusivement aux faits expérimentaux et à leurs inter-

prétations immédiates, puisque nous avons souligné le caractère prématuré d'une interprétation des mécanismes de l'excrétion du potassium.

Nous diviserons ce chapitre en étudiant successivement :

— le comportement du ^{42}K au cours de son passage vasculaire à travers le rein ;

— les modalités d'apparition du ^{42}K dans l'urine ;

— les conditions du renouvellement intrarénal du potassium.

I. — *COMPORTEMENT DU ^{42}K AU COURS DE SON PASSAGE VASCULAIRE A TRAVERS LE REIN*

Nous avons étudié chez 12 animaux l'évolution de la concentration du ^{42}K injecté par voie intraveineuse dans le sang carotidien d'une part et dans le sang veineux rénal d'autre part. Deux types d'expériences ont été réalisés :

— des enregistrements continus (4 expériences) de la concentration du ^{42}K dans une dérivation carotido-jugulaire et dans le sang veineux provenant du cathétérisme de la veine rénale gauche, en utilisant le dispositif décrit au chapitre précédent.

— des études cinétiques (8 expériences) sur des échantillons prélevés en fonction du temps à la carotide et à l'extrémité de la sonde introduite dans la veine rénale.

A. — Enregistrements continus.

La figure 8, obtenue à partir de l'un des enregistrements réalisés, illustre l'évolution de la concentration du ^{42}K dans les deux territoires sanguins étudiés : on constate, dans le sang artériel l'apparition d'un clocher de radioactivité dans les secondes qui suivent l'injection intraveineuse de ^{42}K, suivi d'une décroissance très rapide de l'indicateur dans le sang systémique (on observe sur la figure une légère remontée de la radioactivité vers 30 sec, qui traduit la recirculation du « signal » radioactif injecté (Morel, 1950). Cette décroissance rapide indique que le ^{42}K se distribue dans les divers territoires entre le potassium circulant et le potassium des territoires interstitiels et intracellulaires (Walker et Wilde, 1952 ; Ginsburg et Wilde, 1954 ; Morel, 1955 ; Black et coll., 1956). Par contre, au niveau de la veine rénale, on observe, dans les 4 expériences réalisées, la disparition complète du clocher de concentration du ^{42}K ayant pénétré dans le rein par voie artérielle (il est en effet vraisemblable que l'ondée radioactive détectée dans le sang carotidien n'est pas sensiblement modifiée au cours de son trajet dans l'aorte et l'artère rénale). La radioactivité du sang veineux rénal augmente lentement pour atteindre une valeur maximum — très notablement inférieure à la valeur atteinte dans le sang artériel — au bout d'un temps voisin de 60 sec (après correction pour l'espace mort de la seconde). La concentration de

l'indicateur décroît ensuite lentement, tout en restant très supérieure à celle du sang artériel, pendant les 5 mn de l'expérience.

Dans ce type d'expérience, on enregistre la concentration de l'indicateur dans le sang, sans pouvoir donner de précisions concernant la radioactivité spécifique du potassium plasmatique. Cependant, les concentrations mesurées reflètent très certainement l'évolution de la radioactivité spécifique du potassium plasmatique : en effet, la vitesse de renouvellement du potassium des hématies est suffi-

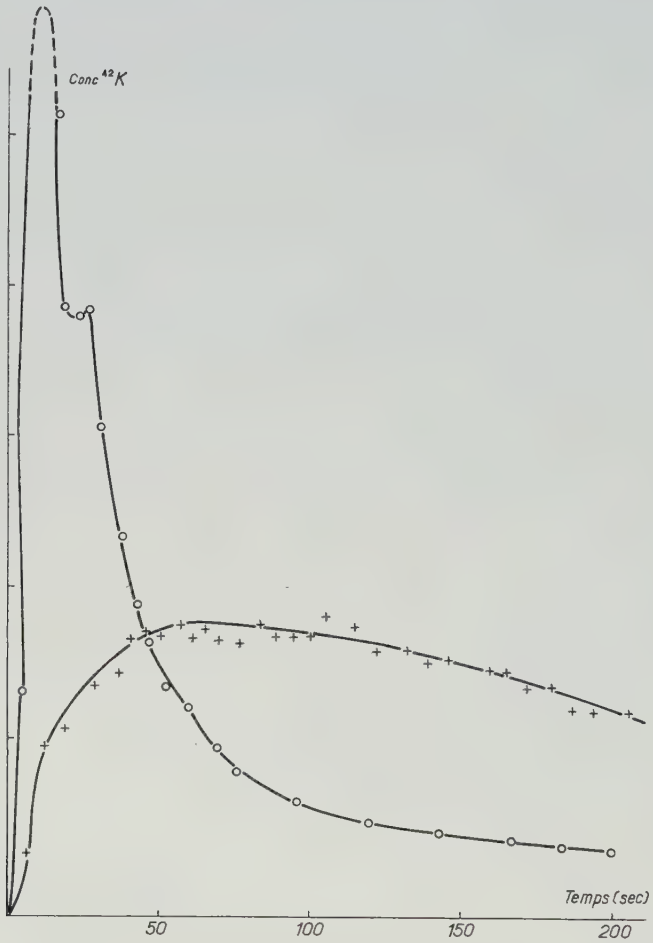

FIG. 8. — *Évolution de la concentration du ^{42}K dans une dérivation carotido-jugulaire et dans la veine rénale gauche après injection intraveineuse de ^{42}K.*

En abscisses : temps en sec.

En ordonnées : radioactivité mesurée en unités arbitraires :

O — O dans une dérivation carotido-jugulaire ;

+ — + dans la veine rénale gauche.

On note l'amortissement complet du signal artériel au cours de son passage à travers le rein, tandis que la concentration du ^{42}K dans le sang de la veine rénale dépasse largement celle du sang artériel, dès l'apparition du maximum de radioactivité dans le sang veineux rénal. (Expérience du 25-6-1956.)

samment lente (moins de 2 p. 100 par heure d'après SHEPPARD et coll., 1950) pour rendre négligeable la participation des hématies à la radioactivité mesurée ; de plus, les déterminations de la concentration plasmatique du potassium dans le sang artériel et le sang veineux rénal, effectuées sur des échantillons prélevés à la fin de l'expérience montrent que la concentration plasmatique du potassium est, au contraire, légèrement inférieure dans le sang veineux rénal à celle du sang artériel (la valeur moyenne de la concentration du K plasmatique est de 2,8 µEq/ml dans le sang carotidien, et de 2,5 µEq/ml dans le sang veineux rénal).

B. — Études cinétiques effectuées par prélèvements d'échantillons.

Au cours d'expériences de plus longue durée (20 à 30 mn), nous avons étudié la radioactivité spécifique du potassium dans le plasma artériel (sang carotidien) et dans le plasma veineux rénal, en effectuant des prélèvements échelonnés de minute en minute ; ces expériences ont été réalisées en même temps que des études de cinétique urinaire, chez des animaux en diurèse osmotique par le mannitol. Les figures 9 et 10 montrent l'évolution de la radioactivité spécifique du potassium dans le plasma artériel, le plasma veineux rénal et l'urine, après injection intraveineuse unique (5 expériences) ou infusions continues de ^{42}K, interrompues au bout de 10 à 12 mn (3 expériences).

On constate à nouveau que la radioactivité spécifique du potassium dans le plasma veineux rénal augmente lentement, et passe par un maximum à peu près contemporain du point d'intersection de la courbe de plasma artériel (on n'a pas effectué ici de correction d'espace mort). Dès lors, la radioactivité spécifique du potassium reste supérieure dans le plasma veineux rénal à la valeur mesurée simultanément dans le plasma artériel, et, bien que la différence s'estompe graduellement avec le temps, on peut voir que 30 mn après l'injection intraveineuse unique de ^{42}K, la radioactivité spécifique du potassium dans le plasma veineux rénal est encore notablement supérieure à celle du plasma artériel.

C. — Interprétation des résultats de la cinétique vasculaire.

Les observations rapportées ci-dessus — disparition du clocher artériel de concentration du ^{42}K au cours du passage vasculaire à travers le rein, et évolution ultérieure de la radioactivité spécifique du potassium plasmatique différente entre le sang artériel et le sang veineux rénal — confirment les observations de BLACK et coll. qui ont étudié le comportement du ^{42}K injecté par voie intraveineuse au cours d'épreuves de cathétérisme de la veine rénale chez l'homme (BLACK et coll., 1956). Elles suggèrent que *des échanges de potassium très importants ont lieu entre le plasma artériel et le compartiment de potassium intrarénal* : dans la phase initiale de distribution du ^{42}K, le potassium de haute radioactivité spécifique qui arrive au rein par voie artérielle se dilue dans le compartiment, rapidement échangeable, de potassium intrarénal dont la radioactivité spécifique augmente de façon progressive, tandis qu'un équilibre s'établit entre le potassium du compartiment intrarénal et celui du sang veineux. Ainsi s'explique la propor-

tion importante du ^{42}K fixé par les reins dans les premières minutes qui suivent son injection intraveinuse (chez le Lapin : 5 à 15 p. 100 du ^{42}K injecté sont fixés par les reins au bout de 2 minutes, d'après WALKER et coll., 1952 et EMERY et coll., 1955). L'importance du « volant » intrarénal de potassium par rapport à la quantité de potassium entrant dans le rein par voie circulatoire explique que la radioactivité spécifique du K dans le plasma veineux rénal dépasse celle du plasma artériel pendant un temps très long (plus de 30 mn dans nos expériences).

L'intensité des échanges entre le compartiment rénal de potassium et le plasma artériel implique, du fait de la rapidité du transit vasculaire (cf. chapitre précédent) une perméabilité très élevée, non seulement des parois capillaires, mais également des membranes cellulaires péritubulaires ; en effet, il est certain que le seul potassium interstitiel ne représente qu'une masse de potassium très insuffisante pour rendre compte du comportement du ^{42}K, et que tout ou partie du compartiment cellulaire de potassium doit intervenir dans l'échange avec le ^{42}K. Dans ces conditions, si le « temps d'échange » du potassium est notablement plus court que le temps de transit intrarénal (BLACK et coll., 1955) la fixation rénale importante du ^{42}K est le reflet de l'intensité du débit circulatoire rénal.

Il semble d'ailleurs que la rapidité des échanges de potassium entre plasma et tissus ne soit pas toujours aussi grande ; c'est ainsi que RENKIN (1959) étudiant les échanges de potassium lors de perfusion de muscles gastrocnémiens, à des taux de perfusion variables, observe une corrélation entre l'intensité des échanges (mesurés à l'aide de ^{42}K) et le temps de transit du liquide de perfusion, ce qui suggère une perméabilité cellulaire plus faible, donc un « temps d'échange » plus long dans le cas des membranes des fibres musculaires.

En ce qui concerne les cellules rénales en tous cas, GIEBISCH (1961) a pu donner une vérification directe de la haute perméabilité au potassium des membranes péritubulaires du tubule contourné proximal de *Necturus*. Au cours de perfusion des capillaires péritubulaires — rendue possible grâce à la double irrigation du rein des Amphibiens, déjà mise à profit (HOSHIKO et coll., 1956 ; SWANSON et coll., 1956) pour des études de perméabilité tubulaire — cet auteur a pu montrer par des mesures de potentiel transmembranaire que les membranes péritubulaires se comportent, dans de larges limites de variation de la concentration du potassium, comme des électrodes réversibles au potassium.

Il apparaît donc que les échanges de potassium entre plasma et cellules rénales sont parmi les plus intenses de ceux qui se produisent au niveau des divers organes ; l'étude des modalités d'apparition du ^{42}K dans l'urine, ainsi que celle du renouvellement du potassium dans les diverses régions du rein vont nous permettre d'apporter quelques précisions sur la perméabilité de la face « urinaire » des cellules rénales.

II. — *COMPORTEMENT URINAIRE DU ^{42}K*

L'évolution de la radioactivité spécifique du ^{42}K dans l'urine a été étudiée chez des Lapins en diurèse osmotique dès 1955 (MOREL, 1955). Au cours du présent travail, nous avons été amenés à effectuer une série de 18 expériences du même type : 12 injections intraveineuses rapides, 3 infusions continues et 3 injections intraveineuses « lentes ».

Les figures 9, 10 et 11, montrent quelques exemples des courbes expérimentales obtenues. Les observations que nous avons faites sont analogues à celles précédemment décrites : on constate que, dans le cas d'injections intraveineuses uniques (fig. 9), la radioactivité spécifique du potassium urinaire croît rapidement, pour atteindre, dans les minutes qui suivent l'injection intraveineuse, une valeur maximum supérieure à la radioactivité spécifique du potassium mesurée simultanément dans le plasma artériel ; elle décroît ensuite selon des modalités variables selon les animaux, mais reste dans tous les cas longtemps supérieure à celle du plasma artériel. Nous avons représenté sur la figure 11 les résultats de trois expériences identiques effectuées chez des animaux dont la kaliémie d'une

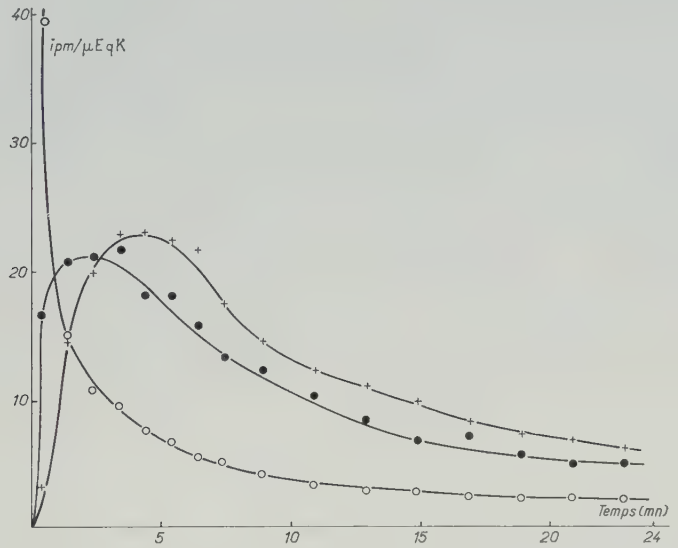

FIG. 9. — *Évolution de la radioactivité spécifique du potassium dans le plasma carotidien, le plasma veineux rénal et l'urine après injection intraveineuse rapide de* ^{42}K.

En abscisses : temps en mn ;

En ordonnées : radioactivité spécifique (en ipm/µEq K) du ^{42}K dans :

O : le plasma carotidien;
● : le plasma veineux rénal ;
+ : l'urine.

On note que la radioactivité spécifique du K dépasse largement, dans l'urine et le plasma veineux rénal, celle du plasma carotidien pendant toute la durée de l'expérience. La radioactivité spécifique du plasma veineux rénal évolue de façon sensiblement parallèle à celle de l'urine, mais se situe à un niveau intermédiaire entre celle du plasma artériel et celle de l'urine.
(Expérience du 19-2-1957.)

part, et le débit urinaire d'autre part, varient dans des limites assez larges (Kpl. compris entre 3,0 et 8,8 µEq/ml ; $\dot{V}$ compris entre 0,24 et 0,57 ml/mn/kg) ; pour faciliter les comparaisons, les radioactivités spécifiques du potassium plasmatique et urinaire ont été normalisées en utilisant, dans chaque cas, les valeurs de la radioactivité spécifique du potassium plasmatique atteintes 20 et 24 mn

après l'injection, à un moment où la courbe de radioactivité spécifique du potassium plasmatique est presque étale.

On constate les points suivants :

1° les courbes de radioactivité spécifique du potassium plasmatique coïncident sur toute leur longueur ;

2° les variations du débit urinaire ne semblent pas affecter beaucoup l'allure des courbes, notamment en ce qui concerne le temps nécessaire pour que la valeur maximum de la radioactivité spécifique du potassium urinaire soit atteinte ;

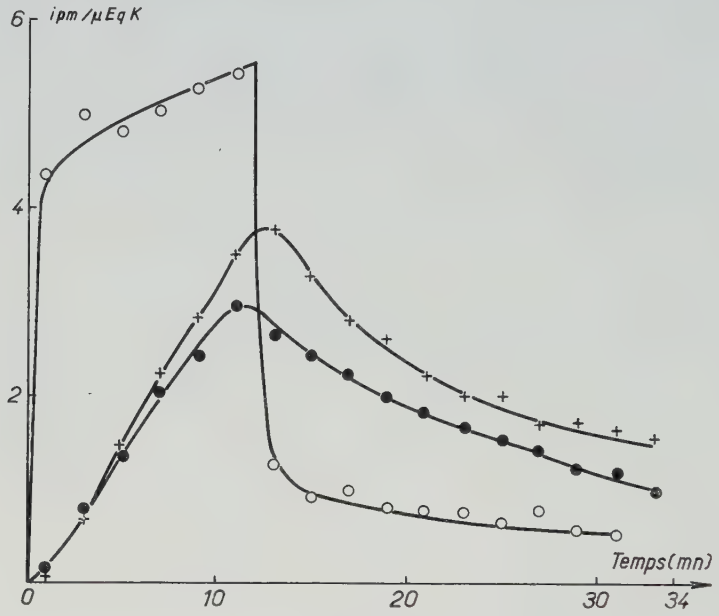

FIG. 10. — *Évolution de la radioactivité spécifique du potassium dans le plasma carotidien, le plasma veineux rénal et l'urine après une période d'infusion de* ^{42}K *suivie d'une période sans infusion.*

En abscisses : temps en mn ;

En ordonnées : radioactivité spécifique (en ipm/µEq K) du ^{42}K dans :

O : le plasma artériel ;

● : le plasma veineux rénal ;

+ : l'urine.

On observe que la radioactivité spécifique du K de l'urine, inférieure à celle du plasma pendant la période d'infusion de ^{42}K (14 mn), la dépasse ensuite largement comme dans le cas de la figure n° 8. De même, la radioactivité spécifique du K dans le plasma veineux rénal évolue, au cours de la seconde phase, selon les modalités identiques à celles décrites fig. 8.

(Expérience du 2-4-1957.)

3° par contre, il apparaît une corrélation entre la valeur de la kaliémie et la vitesse avec laquelle la radioactivité spécifique urinaire tend à rejoindre celle du plasma artériel. Dans le cas d'une sévère hyperkaliémie (Kpl. = 8,8 µ Eq/ml) en particulier, le décalage entre les deux courbes est très réduit, puisque la radioactivité spécifique du potassium urinaire rejoint la valeur plasmatique entre 10

et 15 mn, alors que dans la plupart des cas, il existe encore un décalage important 30 mn après l'injection.

L'allure des courbes que nous venons de décrire suggère, comme dans l'étude de la radioactivité spécifique du potassium dans le sang veineux rénal, qu'un compartiment intermédiaire de potassium s'interpose, dans le rein, entre le plasma artériel, d'où dérive directement le filtrat glomérulaire, et l'urine définitive.

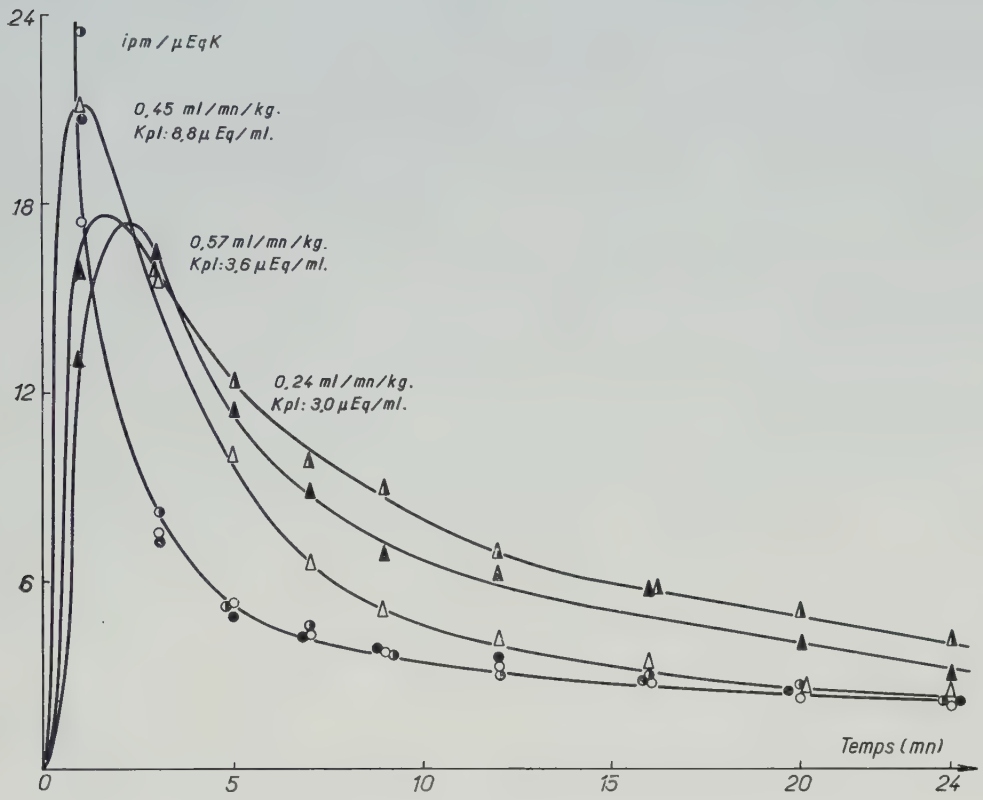

FIG. 11. — *Influence de la kaliémie et du débit urinaire sur les modalités d'excrétion urinaire du* ^{42}K.

En abscisses : temps en mn ;

En ordonnées : radioactivité spécifique (en ipm/µEqK du ^{42}K) dans :

○, ●, ◐ : le plasma artériel ;
△, ▲, ◭ : l'urine.

Les courbes ont été normalisées en utilisant les valeurs de la radioactivité spécifique du K plasmatique mesurées 20 et 24 mn après l'injection intraveineuse rapide de ^{42}K.

○, △ : expérience du 28-2-1956 (B) (débit urinaire : 0,45 ml/mn/kg ; Kpl : 8,8 µEq ml) ;
●, ▲ : expérience du 14-2-1956 (débit urinaire : 0,57 ml/mn/kg ; Kpl : 3,6 µEq/ml) ;
◐, ◭ : expérience du 28-2-1956 (A) (débit urinaire : 0,24 ml mn/kg ; Kpl : 3,0 µEq/ml).

On constate que le débit urinaire n'influence pas l'allure des courbes urinaires ; au contraire, la concentration du Kpl modifie beaucoup l'évolution de la radioactivité spécifique du K urinaire ; celle-ci tend d'autant plus vite vers la valeur homologue du plasma artériel que la kaliémie est plus élevée (cf. fig. 25).

L'analyse mathématique des courbes de radioactivité du potassium urinaire et plasmatique a d'ailleurs permis à Morel (1955) d'évaluer les proportions respectives dans l'urine du potassium issu du filtrat glomérulaire, dont la radioactivité spécifique est identique — au temps de transit dans les voies urinaires près — à celle du plasma artériel, et du potassium provenant d'une sécrétion tubulaire, qui doit être en équilibre avec le compartiment intracellulaire. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une séparation spatiale, les processus de réabsorption — dont on suppose qu'ils ne modifient pas la radioactivité spécifique du potassium de l'urine primitive — s'effectuant à un niveau proximal par rapport à ceux de sécrétion, comme de nombreux arguments expérimentaux permettent de le penser (cf. ci-dessus). Dans ces conditions, le calcul montre que la totalité du potassium excrété dans l'urine provient d'un compartiment cellulaire, tandis que la réabsorption proximale du potassium filtré serait complète. Nous discuterons plus loin la validité de cette dernière conclusion (Morel, 1961).

Ainsi l'évolution des radioactivités spécifiques du potassium, tant dans le sang veineux rénal que dans l'urine, suggère l'existence d'un compartiment intrarénal de potassium se renouvelant rapidement à partir du potassium plasmatique et précurseur immédiat du potassium urinaire. Un décalage des courbes de radioactivité spécifique du potassium urinaire par rapport au potassium plasmatique a d'ailleurs été observé dès 1952 par Bradley et coll. (1952), qui avaient interprété cette observation comme résultant de l'espace mort intrarénal. Cependant la persistance d'un tel décalage pendant plus d'une heure chez l'homme amènent Black et coll. (1956), à réfuter cette interprétation au profit de l'origine cellulaire du potassium excrété dans l'urine.

Nous présentons ci-dessous des arguments expérimentaux destinés à confirmer l'existence du compartiment intrarénal de potassium et à préciser certains de ses caractères ainsi que sa localisation.

III. — *ÉTUDE COMPARÉE DE L'APPARITION DANS L'URINE DU ^{42}K ET D'UN INDICATEUR GLOMÉRULAIRE*

A. — Principe de la méthode.

Nous avons vu précédemment (chap. 3) que le temps de transit intrarénal d'un indicateur glomérulaire est notablement supérieur à celui du temps de passage du sang dans le circuit vasculaire du rein. En conséquence, la comparaison des modalités d'apparition dans l'urine d'une substance glomérulaire et d'un indicateur nucléaire approprié doit permettre de déceler des processus de sécrétion tubulaire, qui se traduiront par une précession de l'apparition de l'indicateur radioactif par rapport à l'indicateur glomérulaire, cette précession étant d'autant plus importante que la sécrétion du constituant considéré s'effectue à un niveau plus distal du néphron (dans la mesure au moins où la traversée du compartiment cellulaire s'effectue rapidement par rapport au temps de transit de

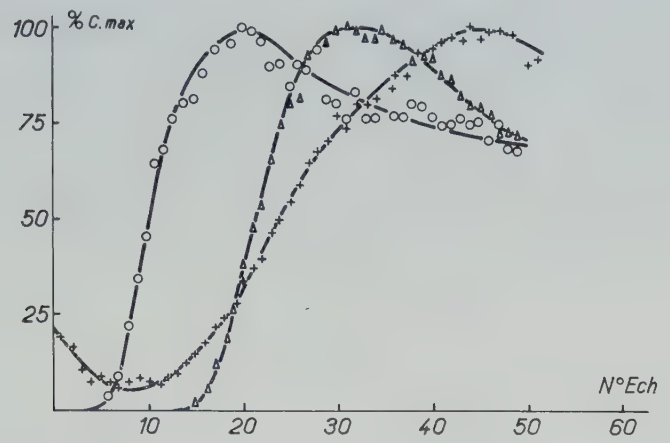

FIG. 12. — *Modalités d'apparition dans l'urine de* ^{42}K, *inuline et HTO. injectés simultanément par voie intraveineuse.*

En abscisses : succession des échantillons (70 mg environ) recueillis ;

En ordonnées : exprimées en p. 100 de la valeur maximale mesurée dans les divers échantillons recueillis :

O : la radioactivité spécifique du K ;
△ : la concentration de l'inuline ;
+ : la concentration de l'eau tritiée.

On note la précession importante de l'apparition du ^{42}K sur celle de l'inuline, tandis que l'eau tritiée est présente dans les premiers échantillons recueillis, mais sa concentration n'augmente que très lentement et n'atteint sa valeur maximale qu'après celle de l'inuline.

(expérience du 22-11-1960 ; débit urinaire moyen ; 0,13 ml/mn/kg.)

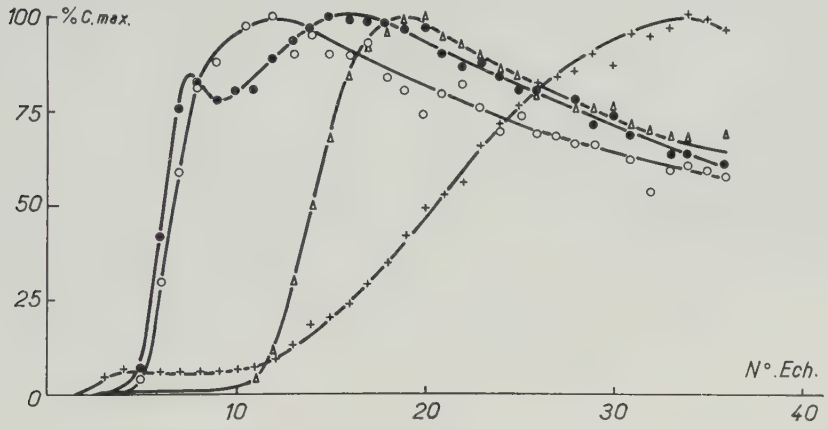

FIG. 13. — *Modalités d'apparition dans l'urine de* ^{42}K, ^{22}Na, *inuline et HTO., injectés simultanément par voie intraveineuse.*

En abscisses : succession des échantillons ;

En ordonnées : exprimées en p. 100 de la valeur maximale mesurée dans les divers échantillons recueillis :

O : la radioactivité spécifique du K ;
● : la radioactivité spécifique du Na ;
△ : la concentration de l'inuline ;
+ : la concentration de l'eau tritiée.

On note, par rapport à la fig. 12, la précession du ^{22}Na sur l'inuline. L'apparition du ^{22}Na n'affecte cependant pas l'allure unimodale observée pour les autres indicateurs, mais présente une allure bimodale caractéristique (cf. fig. 20).

(expérience du 5-12-1960 ; débit urinaire moyen : 0,26 ml/mn/kg.)

l'indicateur glomérulaire). Or, dans le cas du potassium, les expériences de cinétique vasculaire et urinaire reportées ci-dessus suggèrent que des échanges intenses et rapides s'effectuent entre potassium plasmatique, potassium cellulaire et potassium urinaire. Nous avons vérifié cette interprétation en comparant les modalités d'apparition du ^{42}K et de l'inuline dans 5 expériences, où le recueil des urines a été effectué par fractions de 4 gouttes. Les figures 12 et 13 montrent deux exemples des courbes obtenues (d'autres indicateurs, ^{22}Na et HTO ont été injectés simultanément au cours de ces expériences).

B. — Résultats.

La précession du ^{42}K sur l'inuline a été manifeste dans toutes les expériences, comme le montre l'examen des figures, ainsi que celui du tableau X, qui groupe, pour l'ensemble des indicateurs nucléaires utilisés, leurs modalités d'apparition dans l'urine. On a caractérisé ces modalités en portant les volumes d'urine écoulés lorsque la concentration des divers indicateurs (exprimés pour Na et K par leur radioactivité spécifique afin de tenir compte des éventuelles modifications de la concentration des électrolytes urinaires pendant la durée de l'expérience) atteint respectivement 50 p. 100 et 100 p. 100 de sa valeur maximum.

Tableau X. — *Modalités d'apparition dans l'urine de diverses substances injectées simultanément chez des Lapins en diurèse osmotique.*

Volume écoulé ml/kg	^{24}Na ou ^{22}Na	^{42}K	Inuline	HTO
50 p. 100 maximum	0,30 (4)	0,44 (5)	0,67 (6)	0,95 (5)
100 p. 100 maximum	0,56 (4)	0,76 (5)	0,92 (6)	1,53 (5)

(Les chiffres entre parenthèses indiquent, dans chaque cas, le nombre de valeurs individuelles ayant servi à l'établissement de la moyenne.)

Les volumes écoulés sont, pour le ^{42}K 0,44 ml/kg et 0,76 ml/kg, et pour l'inuline 0,67 ml/kg et 0,92 ml/kg.

L'importante précession du ^{42}K sur l'inuline suggère donc l'existence d'un passage transtubulaire de potassium à travers les parois des néphrons. Elle confirme la rapidité des échanges intervenant entre potassium artériel et potassium urinaire, ce qui implique donc une perméabilité pour le potassium très élevée des parois des cellules rénales, tant au niveau de leur face « vasculaire » qu'au niveau de leur face « urinaire » (cf. fig. 3 C).

C. — Discussion.

Cependant la précession du ^{42}K sur l'inuline pourrait être justiciable d'une autre interprétation : on conçoit en effet que, lorsque deux substances différentes sont injectées simultanément dans la circulation générale, les modalités de la décroissance de leurs concentrations plasmatiques respectives dépendent d'une

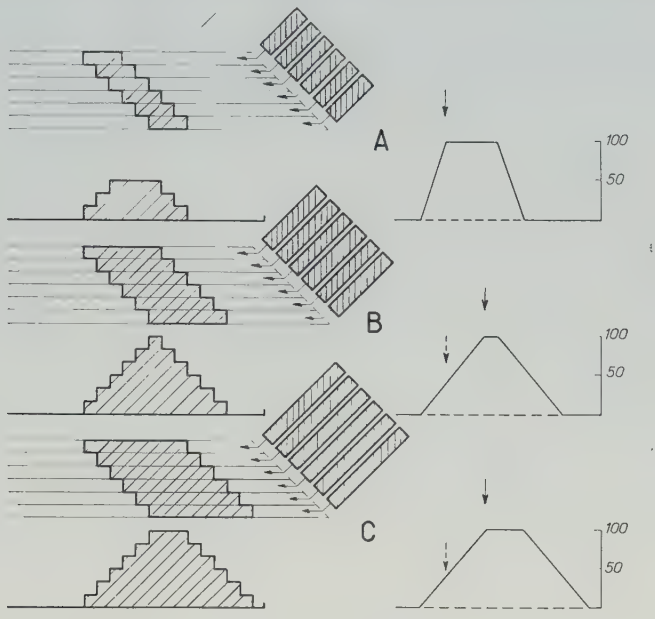

FIG. 14. — *Influence de la forme du signal glomérulaire sur ses modalités d'apparition dans l'urine.*

On considère une population de néphrons groupés en 6 classes ordonnées par longueurs croissantes et alignés par leurs extrémités distales. Le diagramme des vitesses à l'intérieur de chaque classe est supposé identique.

En A, *à gauche*, un « signal » glomérulaire court est introduit. Son cheminement est figuré le long du trajet des néphrons, ainsi que la projection de ce signal sur un axe d'abscisse.

A droite, le signal recueilli à la sortie des néphrons (en supposant un nombre beaucoup plus grande de classes) et exprimé en p. 100 de la concentration maximale atteinte.

La flèche en traits pleins indique l'abscisse du point de concentration maximale (temps de transit modal).

En B, *à gauche*, un « signal » glomérulaire de longueur comparable à la dispersion totale de longueur des néphrons est introduit. Son cheminement le long des néphrons et sa projection sur un axe d'abscisse sont figurés comme en A.

A droite, le signal recueillis à la sortie des néphrons (exprimé comme en A).

La flèche en traits pleins indique l'abscisse du point de concentration maximale (temps de transit modal). La flèche en traits pointillés rappelle l'abscisse du point de concentration maximale dans le cas d'un signal court.

En C, *à gauche*, un « signal » glomérulaire de longueur supérieure à la dispersion totale des néphrons est introduit. Mêmes symboles qu'en A et B.

A droite, le signal recueilli à la sortie des néphrons (mêmes indications qu'en A et B).

On note que le temps de transit modal est plus court lorsque le signal glomérulaire est plus court que la dispersion totale des néphrons, tandis qu'il reste constant dès que le signal glomérulaire atteint cette dernière valeur.

part du « volume » dans lequel ces substances se répartissent, d'autre part de la perméabilité de l'épithélium des capillaires pour ces deux substances.

A cet égard la concentration plasmatique du ^{42}K décroît très rapidement, du fait du très large volume de distribution représenté par le compartiment de potassium de l'organisme et de l'intensité des échanges capillaires de potassium (Walker et Wilde, 1952). Par contre, l'inuline, de localisation strictement extracellulaire et de poids moléculaires élevé (environ 5 000) disparaît de la circulation à un taux plus lent. Or, le passage d'une substance glomérulaire à travers une population hétérogène de néphrons — et l'allure sigmoïde des courbes d'apparition de l'inuline dans l'urine (cf. fig. 6 et 7) traduit l'hétérogénéité de longueur de la population de néphrons — peut être affecté par la forme du « signal » délivré aux glomérules, comme le montre schématiquement la figure 14.

Nous avons admis dans ce schéma, une répartition des néphrons selon six classes de longueur croissante ; de plus, nous supposons que les propriétés fonctionnelles sont homologues et les diagrammes de vitesse d'écoulement identiques dans les diverses classes de néphrons.

On constate dans ces conditions que si le « signal » glomérulaire a une durée brève, le cheminement le long des néphrons s'échelonne dans les diverses classes de telle sorte qu'à un niveau donné, une partie seulement des néphrons est intéressée simultanément par le signal (cf. cas A) ; la concentration de l'indicateur dans l'urine atteint alors une valeur maximale plus précocement que dans le cas où le signal a une durée suffisamment grande pour intéresser simultanément toutes les classes de néphrons. (cas B). Dès lors, une augmentation de la durée du signal (cf. cas C) ne provoque plus de déplacement de la position du maximum de concentration urinaire.

Dans le cas du ^{42}K et de l'inuline malgré la différence des modes de décroissance plasmatique signalée ci-dessus, cette interprétation de la précession semble exclue pour diverses raisons :

1° L'allure même des courbes d'apparition des deux indicateurs n'est pas conforme à celle suggérée par la figure 14 : alors que la variation de la durée du signal n'exerce ses effets que sur la *pente* des courbes urinaires, sans qu'on n'observe de décalage au début des courbes, les courbes d'apposition urinaire de l'inuline et du ^{42}K sont sensiblement *parallèles*, mais décalées l'une par rapport à l'autre sur *toute leur longueur*.

2° Chez le Chien, on observe, après injection simultanée de ^{42}K et d'inuline dans l'artère rénale, ce qui permet d'obtenir des « signaux » artériels beaucoup plus comparables, une précession du ^{42}K sur l'inuline (Chinard, 1955, 1957 ; Bronner et coll., 1961).

3° Nous avons également observé lors d'injections intraveineuses lentes (1 minute) où la durée du signal artériel est donc suffisante pour rendre négligeables les effets de la dispersion de longueur des néphrons, une précession du ^{42}K sur le thiosulfate ^{35}S (fig. 15).

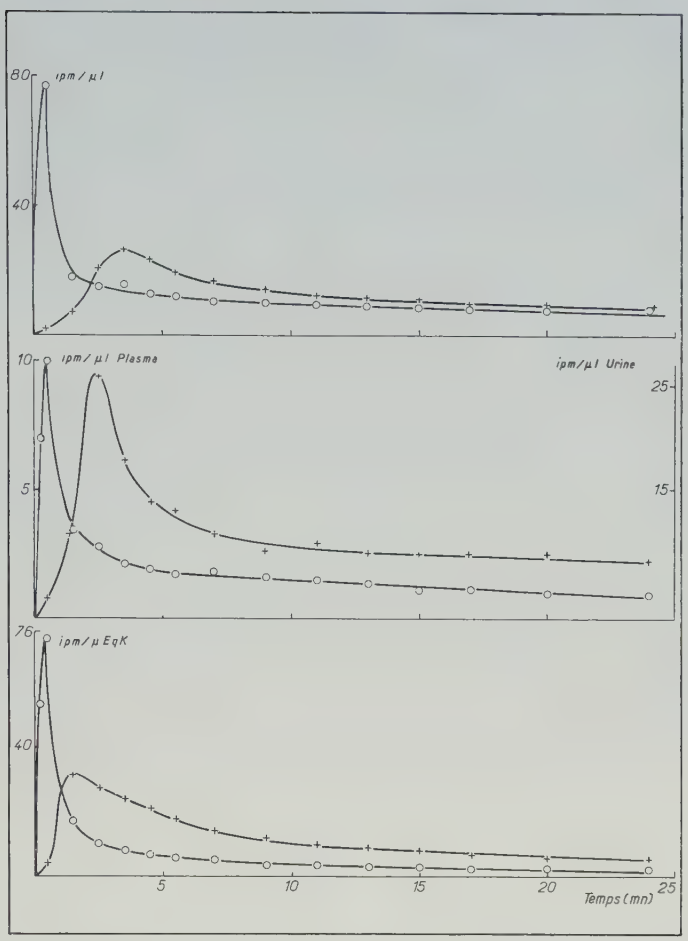

FIG. 15. — *Évolution dans le plasma artériel et l'urine de la radioactivité spécifique du* ^{42}K *et de l'HTO, ainsi que de la concentration du* $^{35}S_2O_3Na_2$ *après leur injection intraveineuse.*

En abscisses : temps en mn ;

En ordonnées : *en haut* : radioactivité spécifique de l'HTO (en ipm/ml H^2O) ; *au milieu* : concentration du ^{35}S (en ipm/ml) ; *en bas* : radioactivité spécifique du ^{42}K (en ipm/µEq K) ;

O : dans le plasma artériel ;
+ : dans l'urine (échelle de droite pour l'image du milieu).

On constate, malgré l'allongement du signal glomérulaire (durée de l'injection 1 mn) la persistance d'un décalage dans le temps de transit modal des 3 substances injectées. Le ^{42}K apparaît en premier lieu, suivi du $^{35}S_2O_3Na_2$, tandis que le temps de transit modal de l'HTO apparaît supérieur à celui de la substance glomérulaire.

(expérience du 19-11-1957 ; débit urinaire moyen : 0,49 ml/mn/kg.)

4° Enfin l'étude de la perméabilité des divers segments du néphron, étudiée par l'injection d'isotopes radioactifs au milieu d'une période d'interruption de la diurèse (MOREL et coll., 1959 ; AMIEL et coll., 1961) confirme l'existence de flux transtubulaires de potassium en l'absence de toute filtration glomérulaire. Nous reviendrons plus loin sur ce résultat.

IV. — *LOCALISATION INTRARÉNALE DU COMPARTIMENT SÉCRÉTANT LE POTASSIUM*

Nous avons vu que la radioactivité spécifique du potassium urinaire dépasse largement, dans les minutes qui suivent son injection intraveineuse, celle du potassium plasmatique, ce qui nous amène à la conclusion que le potassium de l'urine provient, non du filtrat glomérulaire, mais d'un compartiment cellulaire intrarénal, se renouvelant rapidement à partir du potassium plasmatique. Nous avons donc cherché s'il existe, dans le rein, un compartiment cellulaire dont la vitesse de renouvellement soit en accord avec l'évolution de la radioactivité spécifique urinaire.

A. — Protocole expérimental.

Les expériences ont été conduites dans les conditions habituelles, chez le Lapin en diurèse osmotique par le mannitol. Selon les cas, l'urine de l'un des reins ou des deux reins a été recueillie à l'aide de cathéters urétéraux. L'injection intraveineuse de ^{42}K et les prélèvements d'urine et de sang artériel sont effectués selon les modalités décrites au chapitre I. Puis, à un temps situé entre 2 et 5 minutes selon les expériences, on interrompt la circulation dans l'un des reins (rein gauche), en plaçant une pince hémostatique sur le pédicule rénal. Le recueil de l'urine émise par l'autre rein se poursuit jusqu'au prélèvement de celui-ci (10 à 30 mn après l'injection), qui marque la fin de l'expérience. On prélève sur les reins préalablement excisés des fragments de cortex ainsi que des fragments provenant des régions profondes (papille) ; ceux-ci sont traités selon les techniques décrites plus haut (chap. I).

On détermine alors sur les divers échantillons prélevés la radioactivité spécifique du potassium.

B. — Résultats.

Nous rapportons ici les résultats concernant neuf expériences de ce type, qui sont illustrées par le tableau XI et la figure 16 (Morel et Guinnebault, 1956, 1957). Sur la figure sont portées les radioactivités spécifiques du ^{42}K mesurées dans le plasma artériel, l'urine du rein droit, et les échantillons de cortex et de papille des deux reins au moment de leur prélèvement. On constate que, aussi bien 3 mn que 15 mn après l'injection, *la radioactivité spécifique du potassium contenu dans l'échantillon de cortex est en équilibre avec celle du potassium de l'urine émise au même moment*, tandis que le potassium des régions profondes du rein évolue tout différemment : inférieure à celle du plasma pour les temps courts, la radioactivité spécifique du potassium de la papille rejoint celle du potassium plasmatique au bout de 15 mn, tout en restant très au-dessous des valeurs homologues mesurées dans l'urine et le cortex rénal.

L'examen du tableau XI, où nous avons fait figurer les radioactivités spécifiques « relatives » — rapportées au plasma et à l'urine prélevés simultanément — du cortex et de la papille, permet d'étendre à l'ensemble des expériences les conclusions précitées. On y voit en effet, que malgré des variations importantes de la radioactivité spécifique du potassium urinaire par rapport à celle du potassium plasmatique, le rapport des radioactivités spécifiques du potassium dans le cortex rénal et l'urine, est *remarquablement constant* (il est en particulier indépendant du

TABLEAU XI. — *Radioactivités spécifiques relatives du ^{42}K dans le plasma, l'urine et diverses régions de reins prélevés à des temps variables après l'injection intraveineuse de ^{42}K.*

Expérience N°	Rein	Délai* (mn)	Radioactivité spécifique « relative » du ^{42}K				
			Urine / Plasma	Cortex / Plasma	Papille / Plasma	Cortex / Urine	Papille / Urine
2	G	2	1,58	1,25	0,28	*0,79*	0,18
7	G	2	6,15	5,94	1,11	*0,97*	0,18
3	G	3	2,72	2,60	0,36	*0,96*	0,13
9	G	3	1,37	1,67	0,28	*1,22*	0,22
1	G	4	2,98	1,98	0,48	*0,67*	0,16
5	G	4	2,53	2,45	1,21	*0,97*	0,48
4	G	5	3,53	2,46	0,79	*0,70*	0,22
8	D	5,5	3,38	3,42	0,91	*1,01*	0,27
1	D	9	3,93	2,13	0,73	*0,54*	0,19
9	D	11	6,80	3,40	1,65	*0,50*	0,24
2	D	12	1,62	1,65	0,88	*1,02*	0,55
3	D	15	1,93	1,99	0,95	*1,03*	0,49
4	D	18	2,78	2,23	1,01	*0,80*	0,37
5	D	24	2,60	2,68	2,60	*1,04*	1,00
6	D	28	1,99	1,77	1,86	*0,89*	0,94

*Délai écoulé entre l'injection intraveineuse du ^{42}K et le prélèvement du rein.

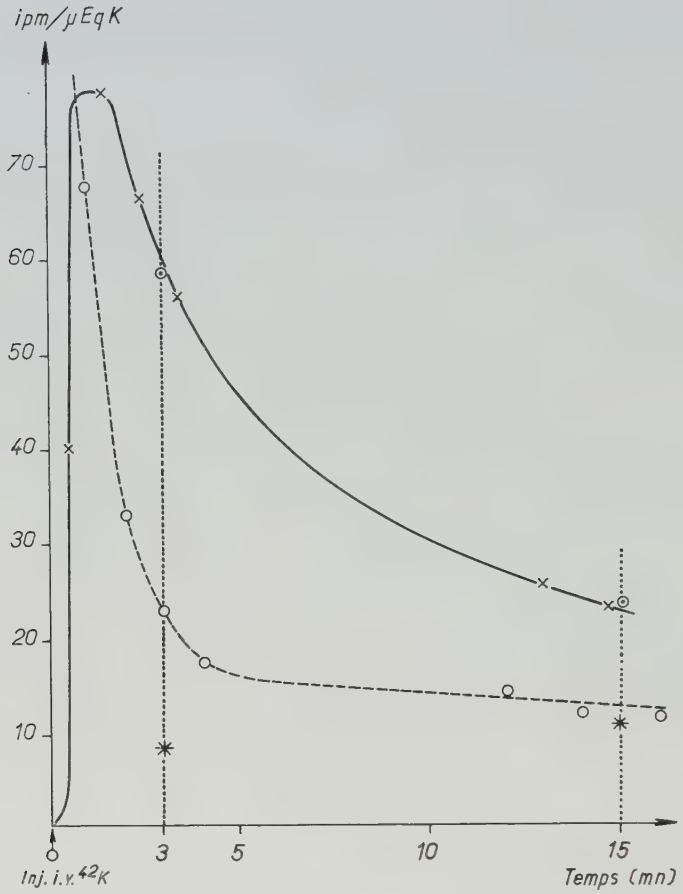

FIG. 16. — *Évolution de la radioactivité spécifique du ^{42}K dans le plasma artériel, l'urine, et les diverses zones du rein, après injection intraveineuse de ^{42}K.*

En abscisses : temps en mn ;

En ordonnées : radioactivité spécifique du ^{42}K en ipm/μEq K :

O : dans le plasma artériel ;
× : dans l'urine ;
⊙ : dans le cortex rénal ;
* : dans la papille rénale.

On constate l'identité de radioactivité spécifique du ^{42}K dans l'urine et le cortex rénal, tandis que celle de la papille évolue tout différemment.

Reins prélevés 3 mn (rein gauche) et 15 mn (rein droit) après l'injection intraveineuse de ^{42}K. (expérience du 14-11-1955.)

(d'après MOREL et GUINNEBAULT, 1956.)

moment auquel le rein a été prélevé) et *voisin de l'unité* : la valeur moyenne de ce rapport (15 valeurs provenant d'échantillons prélevés entre 2 et 28 mn après l'injection) est de 0,87 ± 0,19.

Par contre, l'évolution de la radioactivité spécifique du potassium des régions profondes du rein s'effectue différemment. A une exception près, la radioactivité

spécifique du potassium de la papille est inférieure à celle du plasma pour les reins prélevés peu de temps après l'injection. On constate qu'elle augmente lentement et atteint un équilibre avec le potassium plasmatique pour des temps situés entre 5 et 10 mn. Ce n'est que pour des temps relativement longs qu'elle dépasse à son tour la valeur homologue du plasma et tend à rejoindre celle de l'urine, à un moment où s'estompent les différences entre plasma et urine.

C. — Discussion.

La comparaison de la répartition du ^{42}K dans les diverses zones du rein et dans l'urine révèle l'identité des radioactivités spécifiques du potassium de l'urine avec celui du cortex rénal, ce qui nous amène à la conclusion que *le potassium de l'urine a pour origine celui d'un compartiment cellulaire secrétant, situé dans les régions corticales du rein.* Mais la localisation plus précise du lieu de secrétion du potassium semble, au moins à l'aide de ces expériences, difficile à effectuer.

En effet, la radioactivité spécifique mesurée dans les échantillons de cortex représente une valeur moyenne résultant de la coexistence dans les fragments prélevés de compartiments hétérogènes : certes la plus grande partie du potassium présent dans ces échantillons provient des cellules des tubules proximaux et distaux ; cependant le potassium du plasma et des liquides interstitiels, celui de l'urine tubulaire et celui des autres éléments cellulaires (surtout hématies) intervient également. Du fait de la faible concentration du potassium dans les liquides extracellulaires, on peut négliger leur participation à la radioactivité spécifique moyenne mesurée ; d'ailleurs les échanges entre plasma et cellules d'une part, et entre cellules et urine tubulaire d'autre part doivent assurer un équilibre de radioactivité spécifique entre ces divers compartiments. Par contre, la présence d'hématies dans le sang péritubulaire représente un compartiment de potassium non négligeable (7 à 14 p. 100 du potassium total du cortex d'après Ginsburg et coll., 1954 Black et coll., 1956), dont la vitesse de renouvellement est si lente (2 p. 100 par heure) qu'on peut considérer que leur contenu en ^{42}K est nul pendant la durée de nos expériences. Le potassium non marqué présent dans les hématies contribue donc à abaisser la radioactivité spécifique moyenne du potassium mesurée dans les fragments de cortex, et pourrait, à lui seul, rendre compte de l'écart avec l'unité du rapport $\frac{\text{RAS K cortex}}{\text{RAS K urine}}$ (0,87). Dans ces conditions, la totalité du potassium contenu dans les cellules, à l'exclusion des hématies, posséderait une radioactivité spécifique homogène et identique à celle mesurée dans l'urine.

Cette conclusion est d'ailleurs confirmée par des expériences d'autoradiographie de ^{42}K effectuées sur coupes histologiques de rein (Eisen et Harris, 1957), qui permettent de constater un noircissement important de l'ensemble des cellules tubulaires (tubules contournés proximaux aussi bien que distaux) du cortex, tandis que l'absence de noircissement des régions profondes est confirmé.

Dès lors, on ne peut exclure l'existence d'échanges bidirectionnels de potassium entre cellules tubulaires et urine, *au niveau des tubules proximaux aussi bien qu'au niveau des tubules distaux.* De tels échanges ont d'ailleurs été mis en évidence (Oken et Solomon, 1961) au niveau des tubules contournés proximaux de *Necturus* (cf. plus haut), tandis que les résultats des mesures de potentiels transtubulaires effectuées chez les Amphibiens (Giebisch, 1961) militent également en faveur d'une perméabilité élevée des cellules tubulaires proximales pour le potassium.

L'étude cinétique du comportement du ^{42}K dans l'urine et dans les diverses régions du rein permet donc une localisation topographique corticale du segment des néphrons où se produit une éventuelle sécrétion de potassium ; une telle localisation exclut que ce processus s'effectue au niveau des anses de HENLE ou de la partie médullaire des canaux collecteurs ; par contre elle n'est pas incompatible avec l'existence de flux bidirectionnels intenses de potassium le long des tubules contournés proximaux, des tubules contournés distaux et de la portion des canaux collecteurs situés dans le cortex rénal. Elle ne permet donc pas de localiser une zone proximale où la réabsorption de potassium s'effectuerait en l'absence d'un flux dirigé en sens inverse (donc sans variation de la radioactivité spécifique du potassium filtré), tandis que les processus de sécrétion distale, s'exerçant sur une urine préalablement débarrassée du potassium filtré au niveau des glomérules, provoqueraient l'élimination dans l'urine de potassium ayant pour origine exclusive un compartiment cellulaire distal. Néanmoins, les résultats de microponction (WIRZ et coll., 1954 ; MARSH, 1962) suggèrent qu'une fraction très importante du potassium filtré est réabsorbée le long des tubules proximaux, puisque sa concentration dans l'urine prélevée à ce niveau est inférieure à celle du plasma, malgré la réabsorption de 60 à 70 p. 100 du filtrat glomérulaire. Même si, comme il est hautement probable, des échanges bidirectionnels s'exercent le long du tubule contourné proximal, leur bilan net se traduit par une réabsorption massive du potassium filtré, et la participation du potassium d'origine proximale à l'urine définitive doit être faible en regard du potassium provenant d'un segment plus distal.

V. — *MESURE DE LA VITESSE DE RENOUVELLEMENT DU POTASSIUM CORTICAL*

Nous avons cherché à estimer quantitativement l'intensité des échanges de potassium s'effectuant entre le plasma artériel et les cellules des tubules contournés proximaux et distaux dont nous avons vu qu'elles semblent constituer, en ce qui concerne le potassium, un compartiment homogène.

A. — Principe du calcul de la vitesse de renouvellement du potassium cortical.

Schématiquement, on peut représenter les échanges décrits ci-dessus à l'aide d'un modèle constitué par un système à trois compartiments (cf. figure 17) : le compartiment plasmatique, ouvert, où p représente la valeur de la radioactivité spécifique du potassium (variable avec le temps), le compartiment cellulaire, défini par la masse de potassium échangeable K_C, dont la radioactivité spécifique c, est homogène en tout point du compartiment, et le compartiment urinaire, également ouvert, où u représente la radioactivité spécifique du potassium urinaire. Des échanges bidirectionnels entre le compartiment plasmatique et le compartiment cellulaire d'une part, ainsi qu'entre compartiment cellulaire et urine sont représentés par les quatre flèches fpc, fcp, fcu et fuc. Une telle situation expérimentale est souvent rencontrée dans le cas des échanges entre deux milieux s'effectuant à travers un compartiment intermédiaire, et on trouvera les considérations

théoriques permettant son étude expérimentale dans de nombreux articles récents (voir par exemple SCHOFFENIELS, 1957 ; MOREL, 1959 ; WHITTAM et GUINNEBAULT, 1960). Cependant, dans le cas présent, quelques remarques préliminaires permettent de se ramener à un cas plus simple. En effet, nous venons de voir que la radioactivité spécifique du potassium urinaire est, à tout instant, identique à celle du compartiment cellulaire, du fait de l'intensité des échanges entre ces deux compartiments qui s'effectuent vraisemblablement tout le long du tubule. Dès lors, on peut considérer que le potassium urinaire fait partie du compartiment intracellulaire. Les échanges de potassium dans le cortex rénal se ramènent alors aux échanges s'effectuant entre le plasma et le compartiment intracellulaire (figure 17). Si nous supposons que ce système est en état stationnaire, les flux bidirectionnels de potassium entre plasma et cellules sont égaux et de sens opposé fcp = fpc = kc. On peut dans ces conditions décrire l'évolution de la radioactivité spécifique du potassium intracellulaire par la relation :

$$\frac{dc}{dt} = \frac{kc}{Kc}\ (p\text{-}c) \qquad (1)$$

où $\frac{kc}{Kc}$ représente la fraction du potassium cellulaire renouvelé à partir du plasma par unité de temps (taux de renouvellement du potassium cellulaire).

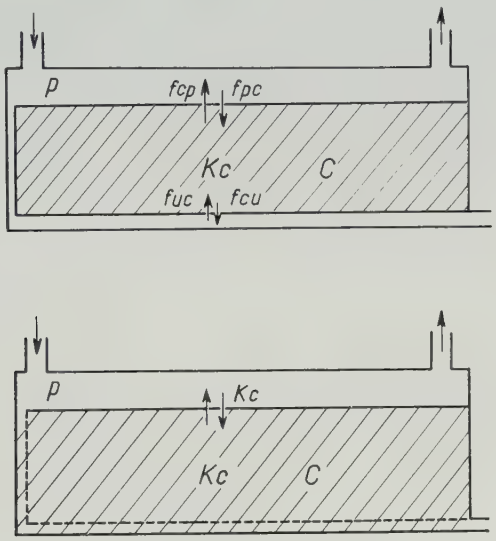

FIG. 17. — *Représentation schématique du compartiment intrarénal de K.*

En haut : système à trois compartiments :
p : compartiment plasmatique de radioactivité spécifique p, renouvelé par voie vasculaire (flèches) et par échange avec le compartiment intracellulaire cortical Kc, de radioactivité c (flèches fpc et fcp).
Kc : compartiment intracellulaire cortical, renouvelé à partir du compartiment plasmatique (fcp et fpc) et à partir du compartiment urinaire (fuc et fcu).
En bas : système simplifié à deux compartiments, déduit de l'identité des radioactivités spécifiques de l'urine et du cortex.
p : compartiment plasmatique, de radioactivité spécifique p, renouvelé par voie vasculaire (flèches) ;
Kc : compartiment de potassium intracellulaire, comprenant le K urinaire ;
kc : flux d'échanges entre le compartiment plasmatique et le compartiment intracellulaire.

B. — Résultats.

Mais c, radioactivité spécifique du potassium cellulaire, n'est pas une variable commodément accessible dans nos conditions expérimentales, puisque les expériences comportant le prélèvement échelonné des deux reins procurent seulement deux valeurs expérimentales de c, donc une seule valeur de $\frac{\Delta c}{\Delta t}$. La résolution de l'équation (1) donne dans ce cas deux valeurs de $\frac{kc}{Kc}$, correspondant aux deux couples de valeurs homologues de p et de c. La moyenne arithmétique de ces deux valeurs, calculée par chaque expérience (Morel et Guinnebault, 1956) fait apparaître un taux de renouvellement du potassium cellulaire se situant entre 8 p. 100 et 23 p. 100 mn, selon les animaux.

Cependant une estimation du taux de renouvellement du potassium cellulaire a pu être efffectuée dans les expériences de cinétique urinaire, grâce à l'identité des radioactivités spécifiques du potassium de l'urine et des cellules tubulaires. Il est ainsi possible de recueillir dans l'urine des échantillons du potassium « cellulaire » et de déterminer, pour chacun des points expérimentaux, $\frac{kc}{Kc}$ par la relation :

$$\frac{du}{dt} = \frac{kc}{Kc}\ (p\text{-}u) \qquad (2)$$

Remarquons d'ailleurs que cette relation se déduit également de l'équation décrivant l'évolution de la radioactivité spécifique du potassium urinaire établie par Morel (1955) dans l'hypothèse d'une réabsorption proximale du potassium filtré, suivie d'une sécrétion distale du potassium présent dans l'urine. En effet, l'équation :

$$\frac{du}{dt} = \frac{ku - ks}{ku} \times \frac{dp}{dt} + \frac{kc}{Kc}\ (p—u) \qquad (3)$$

où ku représente la quantité de potassium excrétée dans l'urine et ks la quantité de potassium sécrétée au niveau distal, les autres paramètres ayant la même signification que ci-dessus, a permis, grâce à une résolution numérique utilisant les diverses combinaisons de couples de points expérimentaux (Morel, 1955), de montrer qu'en toute situation $ku = ks$. Le second terme du second membre de l'équation (3) subsiste donc seul et l'équation qui en découle est identique à (2).

Le tableau XII donne, pour l'ensemble des expériences de cinétique urinaire réalisées, les taux de renouvellement calculés $\frac{kc}{Kc}$: ces valeurs représentent la moyenne des valeurs calculées à partir des divers couples des valeurs expérimentales de p et u (5 à 12 couples de points ont été utilisées selon les expériences). On a porté également sur ce tableau les concentrations plasmatique et urinaire de

TABLEAU XII. — *Vitesse de renouvellement du potassium du cortex rénal et excrétion rénale de potassium.*

Exp. du	kc/Kc (p. 100 mn^{-1})	[K] pl. µ Eq/ml	[K] u µ Eq/ml	K excr. µ Eq/mn/kg
28-2-1956	14,1 ± 5,7	3,0	10,6	1,28
18-3-1957	10,1 ± 4,3	2,8	3,8	1,41
14-12-1955	9,1 ± 5,6	2,4	5,9	1,49
5-3-1956	13,2 ± 3,7	2,0	5,3	1,90
19-2-1957	8,3 ± 2,9	2,6	9,8	1,97
12-2-1957	8,4 ± 3,1	2,6	10,8	2,40
21-10-1957	11,4 ± 5,5	3,5	5,6	2,75
20-12-1955	12,7 ± 3,8	2,9	10,7	2,82
28-5-1956	10,2 ± 6,5	2,6	13,0	2,90
25-3-1957	15,7 ± 4,5	2,4	5,0	2,92
14-10-1957	19,4 ± 7,8	3,4	6,4	3,02
12-1-1960	17,4	2,2	6,2	3,10
2-4-1957	9,1 ± 1,8	2,4	9,0	3,18
21-10-1957	14,4 ± 7,9	3,6	6,4	3,28
31-3-1958	9,6 ± 2,4	2,8	8,8	4,90
10-2-1958	13,5 ± 3,3	—	13,7	5,30
10-2-1958	16,5 ± 7,2	2,7	20,0	5,50
19-11-1957	18,2 ± 8,2	2,9	14,8	7,36
26-11-1957	22,6 ± 11,0	3,0	11,6	9,60

potassium, ainsi que l'excrétion potassique moyenne. Les taux de renouvellement du potassium cellulaire calculés varient dans des limites strictement comparables à celles des taux calculés à partir des mesures de radioactivité spécifique tissulaire, entre 8 p. 100 et 23 p. 100 par minute. La valeur moyenne s'établit à 13,1 p. 100 ± 4,1 p. 100 par minute ; elle est du même ordre de grandeur que la valeur moyenne du taux de renouvellement obtenue par Morel (1955) (12,1 p. 100 ± 4,6 p. 100) ; aucune différence significative n'apparaît entre ces deux moyennes ($t = 0{,}61$; $0{,}5 < p < 0{,}6$).

Comme les études de cinétique vasculaire nous l'avaient laissé prévoir, le taux de renouvellement du potassium cellulaire, tel que l'on peut le mesurer à l'aide de la relation définie plus haut, est donc extrêmement élevé ; autour de 15 p. 100/mn. Il est à ce propos intéressant de constater qu'une vitesse de renouvellement du potassium du même ordre de grandeur (16 p. 100/mn) a été mesurée sur des tranches de cortex rénal de cobaye, incubée à 37°C, en aérobiose en présence de ^{42}K (Whittam et Davies, 1954). Ces auteurs observent également que le potassium contenu dans les coupes de cortex se comporte de façon homogène, au moins dans les conditions de température (37°C) qui prévalent *in vivo*.

C. — Mise en évidence d'un facteur limitant les échanges de potassium au niveau du cortex rénal.

L'importance du taux des échanges de potassium (15 p. 100 du potassium cellulaire par minute en moyenne) mesurés *in vivo* entre plasma artériel et cellules du cortex rénal implique qu'une grande partie, sinon la totalité du potassium entrant dans le rein par voie circulatoire s'échange, au cours de son passage vasculaire, avec le potassium du cortex rénal. Dans ces conditions, on peut se demander si le taux d'échanges mesuré n'est pas limité dans ces expériences, non par la perméabilité des membranes péritubulaires, mais par la quantité de potassium délivrée au rein par voie circulatoire.

En effet, un calcul approximatif de la quantité de potassium renouvelée chaque minute dans le cortex rénal peut être effectué. La pesée des reins de Lapins prélevés au cours d'une série d'expériences de diurèse osmotique au mannitol a fourni la valeur moyenne de 6,0 g de rein par kg de poids (en accord avec les chiffres donnés par Smith : 6,4 g/kg) ; si l'on admet que le cortex représente 75 p. 100 de la masse du rein (Sperber, 1944), et que sa concentration en potassium (voir tableau I) est de 43 µEq/g, on peut calculer $Kc = 195$ µEq K/kg, d'où l'on déduit à l'aide de la relation $\frac{kc}{Kc} = 0{,}13$ mn^{-1}, que la quantité de potassium échangée par minute, kc, est environ de 25 µEq/mn/kg. Le flux rénal de potassium plasmatique de son côté peut être évalué en multipliant la valeur moyenne de la filtration glomérulaire (2,8 ml/mn/kg dans nos expériences) par l'inverse de la fraction filtrée (0,20 à 0,25 d'après Smith, 1951) et par la concentration de potassium plasmatique (voir tableau III). On trouve dans ces conditions un flux rénal de potassium de l'ordre de 30 µEq/mn/kg.

Compte tenu de l'imprécision inhérente à ce genre d'estimation, on peut considérer que la quantité de potassium échangée par minute (kc) est du même ordre de grandeur que le flux rénal de potassium, surtout si l'on tient compte du fait qu'une partie du potassium entrant dans le rein est distribué aux régions profondes, dont le taux d'échange est beaucoup plus faible.

On est donc amené à penser que le flux de potassium délivré au rein par voie circulatoire limite effectivement le renouvellement apparent du potassium intracellulaire par le potassium interstitiel, la perméabilité des membranes des cellules corticales étant encore plus élevée. Divers groupes d'arguments viennent étayer cette hypothèse :

1. Nous avons effectué quelques expériences de cinétique urinaire chez des animaux préalablement placés en hyperkaliémie, par administration intrapéritonéale de fortes quantités de KCl. Le tableau XIII donne les valeurs de $\frac{kc}{Kc}$ calculées au cours de ces trois expériences (dont deux sont représentées sur la figure 11). On constate que, bien que seule l'une des trois surcharges ait provoqué une élévation importante de la kaliémie (8,8 µEq/ml), les valeurs calculées de $\frac{kc}{Kc}$ sont supérieures à la moyenne mesurée chez les animaux normaux (en particulier la valeur de $\frac{kc}{Kc}$ calculée chez l'animal présentant une hyperkaliémie importante est de 43 p. 100/mn) ce qui suggère que l'augmentation du débit de potassium entrant dans le rein par voie circulatoire entraîne une augmentation du taux d'échange du potassium cortical.

TABLEAU XIII. — *Taux de renouvellement du potassium du cortex rénal au cours d'expériences d'hyperkaliémie provoquée chez le Lapin.*

Exp. du	kc/Kc (p. 100 mn^{-1})	[K] pl. µEq/ml	[K] u µEq/ml	K excr. µ Eq/mn/kg
13-2-56	18,6	3,6	12,9	4,12
13-2-56	24,1	3,1	12,1	4,90
28-2-56	42,8	8,8	41,0	9,00

2. Nous avons recherché s'il existe une corrélation entre la concentration plasmatique du potassium (K_{pl}) et le taux de renouvellement mesuré $\left(\frac{kc}{Kc}\right)$. Le calcul du coefficient de corrélation r procure une valeur de 0,84, indice d'une interdé-

pendance significative ($n = 19$, $p < 0{,}001$) entre K_{pl} et $\frac{kc}{Kc}$, malgré la variabilité importante de la filtration glomérulaire observée chez ces animaux ; celle-ci traduit sans doute de larges variations du débit plasmatique rénal (Berlin, 1962), qui doivent modifier, indépendamment de K_{pl}, la quantité de potassium délivrée au rein.

Il semble d'autre part que la quantité de potassium excrétée varie avec la vitesse de renouvellement du potassium cortical. En effet, le coefficient de corrélation — calculé à partir des données des tableaux XII et XIII — entre $\frac{kc}{Kc}$ et K excrété, est de 0,82, ce qui indique une étroite corrélation ($n = 19$, $p < 0{,}001$) entre ces deux paramètres. Une telle corrélation avait déjà été observée par Morel (1955). La signification de cette corrélation est encore obscure.

D. — Évaluation de la perméabilité au potassium des cellules du cortex rénal.

La comparaison des flux de potassium à travers les membranes péritubulaires des cellules du cortex rénal avec les flux de potassium mesurés expérimentalement sur d'autres structures biologiques (fibres nerveuses ou musculaires isolées, anses intestinales) devrait refléter la très haute perméabilité de ces cellules pour le potassium. Nous avons tenté une estimation de la surface d'échanges entre milieu interstitiel et compartiment cellulaire, de façon à rapporter le flux de potassium à la surface des membranes cellulaires : si l'on admet que 75 p. 100 du cortex rénal est constitué de tubules corticaux (proximaux et distaux), dont le diamètre moyen (Sperber, 1944) est de 50 μ, on peut calculer, en supposant les tubules cylindriques, une surface péritubulaire moyenne de $2{,}7 \times 10^3$ cm² par kg de poids corporel. On peut dès lors convertir la quantité de potassium échangée (25 μ Eq/mn/kg) en un flux de potassium égal à 150 μμ Eq/cm²/sec.

Cette valeur, dont nous venons de voir qu'elle ne représente peut-être qu'une limite inférieure (si le débit circulatoire agit comme facteur limitant) est cependant notablement supérieure au flux de potassium mesuré sur des fibres nerveuses de Crustacés (20 μμ Eq/cm²/sec, Keynes et Lewis, 1951) ou sur des fibres musculaires de Batraciens (10 μμ Eq/cm²/sec, Hodgkin et Horowicz, 1959).

Par contre, une haute perméabilité au potassium a été observée dans un certain nombre de structures : 600 à 1 000 μμ Eq/cm²/sec pour la face innervée d'électroplaque d'*Électrophorus* (Whittam et Guinnebault, 1960), tandis que les mesures de flux de potassium, effectuées sur des tubules proximaux perfusés de *Necturus* (Oken et Solomon, 1961) font apparaître une valeur de 70 μμ Eq K/cm²/sec, du même ordre de grandeur que la valeur calculée ci-dessus.

VI. — *INTERPRÉTATION DE LA RADIOACTIVITÉ SPÉCIFIQUE DU SANG VEINEUX RÉNAL*

Dans la mesure où le débit circulatoire limite les échanges entre potassium plasmatique et potassium cellulaire, le sang veineux rénal issu des régions corticales doit présenter une radioactivité spécifique identique à celle du potassium cellulaire, elle même comparable à celle du potassium urinaire. Mais les échantillons de sang prélevés dans la veine rénale sont constitués par un mélange de sang ayant irrigué les régions corticales et de sang provenant des régions profondes du rein. Or nous avons vu que la vitesse de renouvellement du potassium des régions profondes du rein est beaucoup plus faible que celle du cortex, ce qui suggère des échanges moins intenses entre le potassium interstitiel et le potassium cellulaire, qui doivent peu modifier la radioactivité spécifique du potassium délivré par voie circulatoire aux régions profondes.

Le potassium du sang veineux est donc schématiquement constitué d'une fraction provenant des régions corticales, dont la radioactivité spécifique est égale à celle de l'urine u, et d'une fraction provenant des régions profondes, dont la radioactivité spécifique est égale à celle du plasma p ; dans ce cas, en admettant une concentration de potassium identique dans le plasma veineux provenant du cortex et de la medulla, le rapport des flux plasmatiques cortical et médullaire est donné par la formule :

$$\frac{fm}{fc} = \frac{u - v}{v - p}$$

où fm et fc désignent respectivement les débits circulatoires dans la medulla et le cortex rénal, et u, v et p les radioactivités spécifiques du K dans l'urine, le plasma veineux et le plasma artériel (Morel et Guinnebault, 1957).

A l'aide des divers points expérimentaux, on a pu calculer, dans six expériences où les cinétiques vasculaire et urinaire ont été réalisées simultanément, le rapport $\frac{fm}{fc}$ des flux plasmatiques médullaire et cortical. La valeur moyenne de ce rapport s'établit pour les six expériences à 0,44 ($\pm$ 0,15), les valeurs individuelles des rapports étant respectivement 0,25 — 0,38 — 0,48 — 0,52 — 0,54 — 0,69. Le débit plasmatique des régions profondes du rein représenterait, dans ces conditions, 30 p. 100 du débit plasmatique total. Une telle valeur est largement supérieure aux estimations récentes du débit circulatoire dans les régions profondes du rein : chez le Chien en oligurie (Kramer et coll., 1960), le débit circulatoire par gramme de région profonde serait 20 fois inférieur à celui du cortex, ce qui — compte tenu des masses respectives de cortex et de medulla, correspondrait à 1 p. 100 du débit circulatoire.

Cependant, en diurèse osmotique, on observe une augmentation importante du débit circulatoire dans les régions profondes du rein (Thurau et coll., 1960) ; cette augmentation serait supérieure, pour un débit urinaire comparable, à celle observée en diurèse aqueuse (Kramer, communication personnelle). D'autre part, l'étude de l'hématocrite fonctionnel dans les diverses zones du rein (Lilienfeld et coll., 1958 et

Emery et coll., 1959) fait apparaître une diminution importante de l'hématocrite dans les régions profondes du rein résultant d'une augmentation du volume plasmatique (mesuré à l'aide de sérum-albumine marquée par ^{131}I) plutôt que d'une diminution du volume des hématies. Une telle augmentation de l' « espace » sérum albumine a également été retrouvée chez le Lapin en diurèse osmotique (Morel et coll., 1959).

Ces deux facteurs pourraient contribuer à augmenter sensiblement la valeur du débit plasmatique dans les régions profondes du rein, dans le cas de nos expériences.

Par ailleurs, il importe de souligner que les valeurs de débit circulatoire calculées par Kramer et coll. ne correspondent qu'à la medulla interne et à la papille, à l'exclusion de la medulla externe, qui représente d'une part une proportion plus importante du tissu rénal (cf. chap. II) et qui, d'autre part, présente une vascularisation importante.

Or, les autoradiographies réalisées par Eisen et Harris (1957) montrent bien que le taux d'échanges du ^{42}K est strictement limité aux structures corticales. Nous verrons d'ailleurs (chap. VI) que l'on observe, au niveau de la jonction cortico-papillaire, un très brusque décrochement de la radioactivité spécifique du potassium.

Le sang irriguant la medulla externe participe donc également à l'abaissement de la radioactivité spécifique du sang veineux rénal et pourrait rendre compte du rapport des flux cortical et médullaire observé ici.

En tout état de cause, de nouvelles expériences seraient nécessaires pour une application éventuelle du ^{42}K à la mesure du flux sanguin cortical.

CHAPITRE V

COMPORTEMENT RÉNAL DU RADIOSODIUM

Si l'étude des mécanismes présidant à l'excrétion du potassium continuent, dans une certaine mesure, à défier les efforts des expérimentateurs, nos connaissances sur les mécanismes responsables de la réabsorption de la quasi-totalité du sodium filtré par les glomérules, pressentis depuis fort longtemps et vérifiés de façon indirecte, en particulier par les travaux de SMITH et son école (SMITH, 1951, 1956 ; WESSON et ANSLOW, 1952), ont reçu depuis les dix dernières années une confirmation formelle venant d'abords expérimentaux directs. On trouvera donc dans des monographies récentes (PITTS, 1959 ; HAMBURGER et coll., 1962) le détail des arguments expérimentaux développés au cours des dernières années. Deux points importants se dégagent actuellement.

Tout d'abord, les mécanismes de réabsorption du sodium, tant au niveau du tubule proximal que des segments plus distaux des néphrons (branche ascendante de l'anse de HENLE, tubule contourné proximal et canal collecteur) sont essentiellement identiques, dans leur nature, aux mécanismes présents dans les membranes de chaque cellule, c'est-à-dire qu'ils nécessitent l'intervention d'un phénomène « actif », endergonique, lié à la structure et à l'activité des membranes cellulaires, et qui assure, dans toute cellule appartenant à un organisme vivant, l'inégalité de répartition ionique qui est l'une des caractéristiques fondamentales des systèmes vivants.

Mais, tandis que cette opération de « transport actif » s'effectue dans la plupart des cellules de façon isotrope, dans les cellules tubulaires rénales, comme dans les membranes épithéliales des Vertébrés aquatiques (branchies des Poissons, peau des Batraciens) ou comme dans les cellules bordant le tube digestif des Vertébrés, le système de transport est orienté, et le bilan de son activité se traduit par la réabsorption à partir de l'urine primitive ayant filtré au niveau des glomérules, de la quasi-totalité des ions Na^+ qui sont ainsi récupérés dans le milieu interstitiel, puis dans la circulation capillaire péritubulaire.

Le caractère actif de la réabsorption du sodium à travers les divers segments du néphron a pu être vérifié directement.

a) *Au niveau des tubules contournés proximaux*, les études de microponction ont montré depuis déjà vingt ans (WALKER et coll., 1941) que, malgré une réduction fort importante du volume délivré à la fin du tubule proximal, le liquide prélevé reste iso-osmotique au plasma systémique ce qui implique une réabsorption massive des constituants

osmotiques filtrés, dont le sodium constitue — avec les anions associés — une fraction très importante. Plus récemment, les mesures de potentiels transtubulaires (Solomon, 1956 ; Giebisch, 1958) ont montré l'existence d'une différence de potentiel de l'ordre de 20 mV, l'intérieur du tubule étant électronégatif, qui implique que les mouvements du sodium s'effectuent contre un gradient électrique. De plus, des expériences de microperfusion de tubule proximal de *Necturus*, à l'aide de solutions isotoniques contenant des proportions variables de mannitol et de NaCl ont montré (Solomon, 1959 ; Windhager et coll., 1959) que la réabsorption de sodium peut s'effectuer contre un gradient de concentration de cet ion, ce qui constitue un autre argument en faveur de la réabsorption active du sodium. Des résultats identiques ont d'ailleurs été obtenus récemment par microponction des tubules contournés proximaux chez des rats en diurèse osmotique par le mannitol (Schmidt-Nielsen et coll., 1960 ; Winghager et coll., 1961). Le caractère isotonique du liquide prélevé dans ces conditions est un argument en faveur de la réabsorption osmotique d'eau par un mécanisme passif, secondaire à la réabsorption active du sodium. Signalons enfin que les facteurs pouvant provoquer la réabsorption passive d'une partie du sodium filtré (en particulier la pression osmotique dans les capillaires péritubulaires), semblent jouer un rôle négligeable, comme l'ont montré Windhager et Giebisch (1961) qui ont mesuré l'intensité de la réabsorption « active » du sodium, à l'aide d'une modification de la technique du courant de court-circuit développée par Ussing (Ussing et coll., 1951 ; Karger, 1959) sur la peau des Amphibiens, et l'ont trouvée identique à la réabsorption de sodium nécessaire pour rendre compte de la réabsorption d'eau s'effectuant dans les mêmes conditions.

b) *Au niveau des tubules distaux*, on a pu mettre également en évidence de façon directe une réabsorption de sodium ; ce transfert de sodium implique également l'existence d'une composante active puisque, malgré la concentration progressive des substances inertes (inuline) qui traduit la réabsorption d'une fraction du liquide délivré aux tubules distaux (Lassiter et coll., 1961) la concentration du sodium dans les échantillons prélevés le long des tubules distaux est toujours très inférieure à celle du plasma systémique (Schmidt-Nielsen et coll., 1960 ; Gottschalk, 1961 ; Windhager et coll., 1961). L'existence d'un mécanisme assurant le transport du sodium à travers les cellules tubulaires distales assure donc — même en l'absence d'une surcharge osmotique — le maintien d'une concentration de sodium très abaissée le long des tubules distaux. C'est également dans une zone distale du néphron que les expériences de diurèse interrompue ont pu metttre en évidence l'abaissement caractéristique de la concentration du sodium (Malvin et coll., 1958 ; Pitts et coll., 1958 ; Morel et coll., 1959) ; cependant, comme on le discutera plus loin, l'identification de cette zone avec un segment déterminé du néphron ne peut pas être établie avec certitude.

c) *Au niveau des canaux collecteurs*, les expériences de microcathétérisation (Ullrich, 1960) ont montré également l'existence d'une réabsorption de sodium puisque, malgré l'ultime réabsorption d'eau qui s'y effectue, on note une diminution de la concentration du sodium dans l'urine qui les parcourt.

d) *Au cours de son passage dans les anses de* Henle enfin, l'urine primitive subit, là encore, au moins le long de la branche ascendante de ces anses, les effets d'un mécanisme d'absorption active de sodium. En effet, Wirz (1956), confirma, comme l'ont fait depuis Gottschalk et coll. (1959) les résultats obtenus par Walker et coll. (1941) qui avaient observé l'hypotonicité de trois échantillons d'urine prélevés à l'entrée de tubules contournés distaux.

Il est aujourd'hui très généralement admis, sur la base de nombreux arguments expérimentaux (développés par exemple dans Ullrich et coll., 1961 ; Morel et coll., 1961) que cette hypotonicité résulte de la réabsorption active des solutes en excès sur l'eau le long des branches ascendantes des anses de Henle qui présentent pour l'eau

une faible perméabilité osmotique. Le sodium est parmi les solutes, le seul qui — accompagné du chlore — puisse rendre compte quantitativement des résultats obtenus. Cette réabsorption active de sodium le long de la branche ascendante des anses de HENLE constitue d'ailleurs l'effet osmotique élémentaire postulé par WIRZ, HARGITAY et KUHN (1951) pour rendre compte du fonctionnement du système de multiplication de concentration par contre-courant responsable de l'établissement du gradient intrarénal de pression osmotique, ce dernier permettant à son tour la concentration — par soustraction passive d'eau — de l'urine qui parcourt les canaux collecteurs.

Quant au comportement du sodium le long de la branche descendante de l'anse de HENLE il reste controversé ; en effet, l'augmentation de pression osmotique qui s'effectue le long des branches descendantes des anses, au fur et à mesure que l'urine traverse des régions d'hyperosmolarité croissante peut s'effectuer soit par une réabsorption passive d'eau, qui diminue le volume s'écoulant à l'extrémité des anses et provoque la concentration progressive des constituants délivrés aux anses de HENLE, soit par une diffusion vers l'intérieur des solutes (essentiellement NaCl et urée), concentrés dans le milieu interstitiel par l'opération du système de multiplication de concentration, soit encore par la participation simultanée de ces deux processus. Les données relatives à la composition chimique de l'urine prélevée à la pointe des anses de HENLE sont malheureusement encore trop rares (LASSITER et coll., 1961) pour que l'on puisse trancher définitivement entre ces diverses possibilités. Cependant, pour de nombreux auteurs (PITTS, 1959 ; GOTTSCHALK, 1961) il se produirait le long des branches descendantes des anses une diffusion des électrolytes (Na^+ et Cl^-) du milieu interstitiel où l'élévation de leur concentration résulte de l'activité de la branche ascendante des anses, vers la lumière des branches descendantes.

Les expériences cinétiques réalisées avec le radiosodium (^{24}Na ou ^{22}Na) que nous rapportons ci-dessous ont eu pour but la mise en évidence d'une zone des néphrons où s'effectuent des transferts de sodium bidirectionnels et sa localisation éventuelle ; comme dans le cas du potassium, nous diviserons cet exposé en étudiant tout d'abord le comportement vasculaire du radiosodium injecté par voie intraveineuse, avant d'aborder les modalités de son apparition dans l'urine. Puis nous exposerons les résultats obtenus par la technique de diurèse interrompue et nous discuterons la localisation de la zone des néphrons où s'effectuent des échanges de sodium entre lumière tubulaire et milieu interstitiel.

I. — *COMPORTEMENT DU* ^{24}Na *AU COURS DE SON PASSAGE VASCULAIRE A TRAVERS LE REIN*

L'évolution de la concentration du ^{24}Na injecté par voie intraveineuse a été étudiée simultanément dans le sang carotidien et dans le sang provenant de la veine rénale, au cours de dix expériences dont cinq comportaient l'enregistrement continu de la radioactivité dans une dérivation carotido-jugulaire et dans le sang veineux rénal, et cinq autres comportaient des prélèvements échelonnés dans le temps de sang artériel et de sang veineux rénal (ces dernières expériences étant réalisées au cours de diurèse osmotique par le mannitol avec prélèvements d'échantillons d'urine).

A. — Enregistrements continus.

La figure 18 montre l'évolution de la concentration du ^{24}Na dans le sang carotidien, ainsi que dans le sang veineux rénal dans les instants qui suivent l'injection intraveineuse de cet indicateur. On constate au niveau de la dérivation carotido-jugulaire l'existence d'un clocher aigu de concentration du radiosodium, suivie

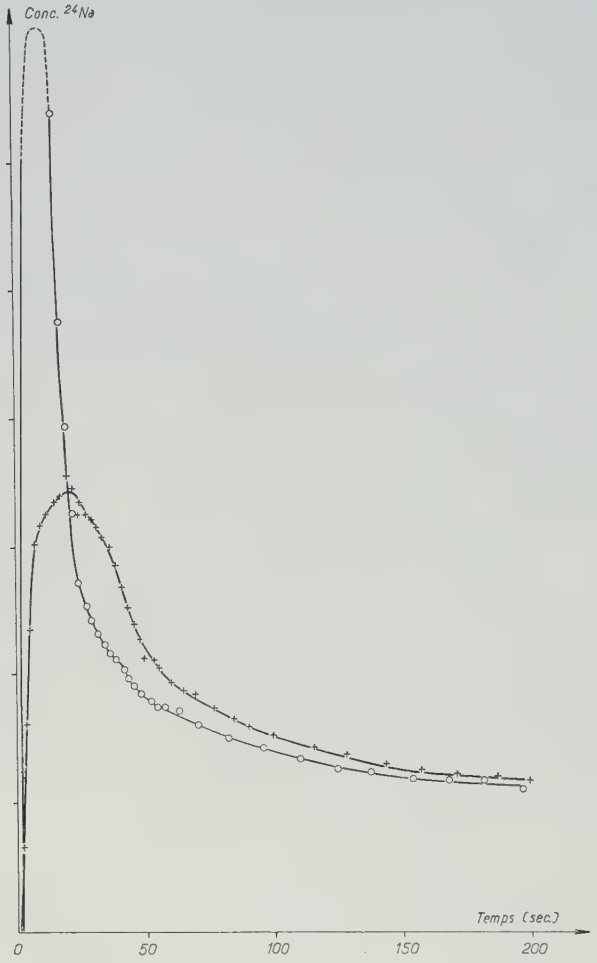

FIG. 18. — *Évolution de la concentration de ^{24}Na dans une dérivation carotido-jugulaire et dans la veine rénale gauche après injection intraveineuse de ^{24}Na.*

En abscisses : temps en sec ;

En ordonnées : radioactivité mesurée en unités arbitraires :

O : dans une dérivation carotido-jugulaire ;

+ : dans la veine rénale gauche.

On voit que l'amortissement du signal artériel est important, mais que le signal persiste cependant dans la veine rénale, et que la concentration de ^{24}Na dans le sang provenant de la veine rénale est rapidement identique à celle du sang artériel.

(expérience du 25-6-1956.)

d'une période de décroissance plasmatique, de type exponentiel, qui traduit (Morel, 1950 ; Morel et Combrisson, 1955) la répartition du radiosodium dans les territoires extracellulaires. L'évolution de la concentration du radiosodium dans le sang veineux rénal montre les caractères suivants : une augmentation assez rapide de la concentration du ^{24}Na, qui atteint une valeur maximum vers 30 sec (après correction effectuée pour l'espace mort de la sonde), au moment où les concentrations de l'isotope dans le sang artériel et dans le sang veineux rénal sont identiques ; la concentration du ^{24}Na dans le sang veineux rénal ne dépasse celle du sang artériel que pendant un laps de temps court, puisque, deux mn environ après l'injection, les deux courbes sont sensiblement confondues. Ces caractères ont été retrouvés dans toutes les expériences réalisées.

B. — Expériences de prélèvements d'échantillons.

Comme dans le cas du potassium, on a mesuré la radioactivité spécifique du sodium dans les échantillons de sang artériel et de sang veineux rénal, dans les minutes qui suivent l'injection intraveineuse de ^{24}Na. La figure 19 montre un exemple des courbes obtenues (ces expériences ont été couplées avec des expériences de cinétique urinaire). On constate que, mis à part un décalage de la courbe du sang veineux rénal sur celle du sang artériel (on n'a pas effectué dans ce type d'expériences de correction d'espace mort) les courbes d'évolution de la radioactivité spécifique dans le plasma artériel et le plasma veineux rénal se superposent avec une très bonne précision.

C. — Discussion.

Au contraire de ce qui se passe dans le cas du potassium, l'évolution de la concentration du radiosodium dans le sang veineux rénal et sa comparaison avec celle du sang artériel ne permettent pas de mettre en évidence l'existence d'un compartiment de sodium important interposé entre sang artériel et sang veineux. Pourtant, les processus de réabsorption tubulaire de sodium dans les divers segments du néphron impliquent le passage transcellulaire d'une partie importante du sodium filtré ; l'allure des courbes obtenues ci-dessus permet d'affirmer :

1° que le « compartiment » intracellulaire de sodium, s'il se renouvelle rapidement par suite de l'activité des mécanismes d'expulsion active du sodium vers le milieu interstitiel, reste faible en regard des débits rénaux de sodium ;

2° que le « temps de transit intracellulaire » du sodium est suffisamment rapide pour ne pas provoquer d'accident dans la courbe de concentration du radiosodium dans le sang veineux rénal. En effet, la taille relativement petite du compartiment intracellulaire ne devrait pas provoquer la dilution complète du clocher de radioactivité filtré au niveau des glomérules et ultérieurement réabsorbé lors de son trajet le long du néphron. Un temps de transit cellulaire très rapide (inférieur à 10 sec) a d'ailleurs été observé par Chinard (1957) lorsqu'il a étudié les

aspects cinétiques de la réabsorption du glucose chez le chien. Or, le temps de résolution du montage réalisé dans nos conditions expérimentales n'est pas assez court pour mettre en évidence des différences de temps de transit ne portant que sur quelques secondes (voir chap. II).

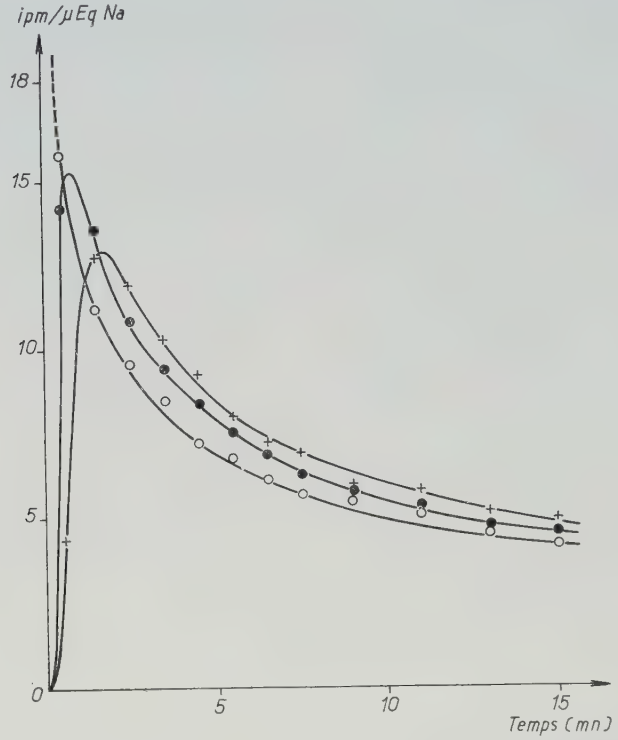

FIG. 19. — *Évolution de la radioactivité spécifique du sodium dans le plasma carotidien, le plasma veineux rénal et l'urine après injection intraveineuse rapide de* ^{24}Na.

En abscisses : temps en mn ;
En ordonnées : radioactivité spécifique (en ipm/µEq Na) du ^{24}Na dans :

O : le plasma artériel ;
● : le plasma veineux rénal ;
+ : l'urine.

On note que les 3 courbes évoluent de façon strictement parallèle, et qu'un simple déplacement le long de l'axe des temps permettrait une superposition parfaite.
(expérience du 11-3-1957.)

II. — *COMPORTEMENT URINAIRE DU* ^{24}Na

A. — Études cinétiques.

L'évolution de la radioactivité spécifique du sodium dans le plasma artériel et l'urine a été étudiée, au cours de la diurèse osmotique par le mannitol, chez 18 lapins. La figure 19 montre un exemple de courbes obtenues. On constate que, contrairement à ce qui se passe dans le cas du potassium, *la radioactivité*

spécifique du sodium urinaire évolue de façon strictement parallèle à celle du sodium plasmatique. Une rigoureuse égalité des radioactivités spécifiques ne peut être observée que pour des échantillons prélevés dix à quinze minutes après l'injection, car on n'a pas réalisé dans ces expériences de corrections pour l'espace mort ; cependant les écarts maximums dépassent rarement 20 p. 100 de la radioactivité spécifique plasmatique, ce qui contraste avec le comportement du potassium ; de plus, le parallélisme entre courbes urinaire et plasmatique permet, par translation des courbes urinaires de 1 à 2 mn le long de l'axe des temps, d'obtenir une superposition très satisfaisante de toute la partie descendante des courbes. Une telle situation s'observe dans le cas des constituants physiologiques de l'urine d'origine purement glomérulaire, par exemple, le magnésium (voir RAYNAUD, 1962).

Cependant l'étude simultanée des modalités d'apparition dans l'urine d'un indicateur glomérulaire et du radiosodium nous ont permis d'écarter l'origine purement glomérulaire du sodium présent dans l'urine.

B. — Étude comparée de l'apparition dans l'urine de ^{24}Na et d'un indicateur glomérulaire.

Nous avons étudié les modalités de l'apparition de ^{24}Na (ou ^{22}Na) et d'inuline dans quatre expériences où le recueil des urines a été effectué par échantillons de 70 mg environ (cf. chapitre IV). Les figures 13 et 20 montrent des exemples des courbes obtenues, tandis que le tableau X groupe les valeurs moyennes des volumes écoulés lorsque 50 p. 100 et 100 p. 100 des concentrations maximums de ces deux substances sont atteintes (cf. chap. IV).

On voit sur ces figures que le radiosodium apparaît dans l'urine à un moment où la concentration de l'inuline est encore nulle, et atteint un maximum plus précocement que l'inuline. Cette précession est également illustrée par le tableau X où l'on constate que les volumes écoulés à mi-hauteur et au maximum du pic sont respectivement de 0,30 et 0,56 ml/kg pour le sodium contre 0,67 et 0,92 ml/kg pour l'inuline ; on remarque que les modalités d'apparition du radiosodium ne s'effectuent pas toujours selon une courbe à un seul clocher, comme c'est le cas pour le potassium, mais présentent souvent une allure bimodale (particulièrement visible sur la figure 20). Cette allure bimodale a été observée lors de l'apparition du radiosodium chez d'autres espèces de Mammifères : Rat, Singe (observations inédites faites au laboratoire), Chien (BRONNER et coll., 1961). Nous reviendrons plus loin sur ce point.

Cette précession importante du sodium sur la substance glomérulaire ne pourrait en aucun cas résulter de la différence des courbes de concentration des deux substances dans le sang artériel ; en effet, celles-ci sont très comparables, du fait de la distribution extracellulaire de ces deux substances, qui s'effectuent à des taux voisins. D'ailleurs, l'injection simultanée dans l'artère rénale de ^{24}Na et de créatinine a permis à CHINARD (1955) de mettre en évidence chez le chien en diurèse osmotique une telle précession, retrouvée récemment par BRONNER et coll. (1961). Elle indique donc formellement l'*existence d'une zone des néphrons où s'effectuent des échanges entre milieu interstitiel et lumière tubulaire*.

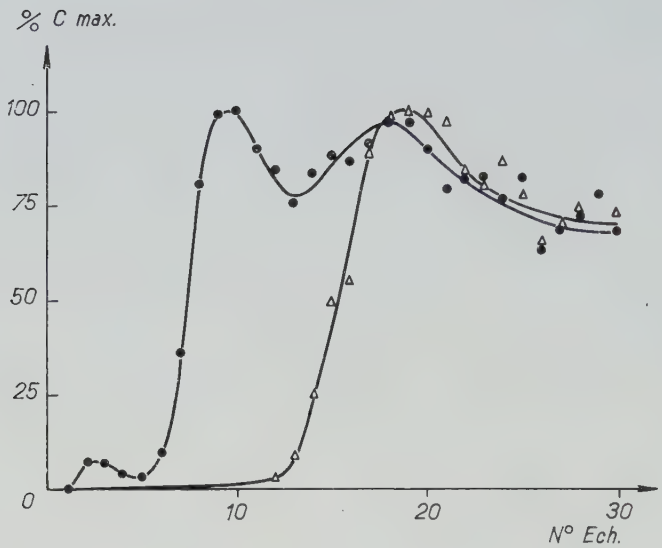

FIG. 20. — *Modalités d'apparition dans l'urine de ^{24}Na et d'inuline injectés simultanément par voie intraveineuse.*

En abscisses : succession des échantillons (70 mg environ) recueillis (débit urinaire constant) ;

En ordonnées : exprimées en p. 100 de la valeur maximale mesurée dans les divers échantillons recueillis :

● : radioactivité spécifique du Na ;

△ : concentration de l'inuline.

On remarque l'importante précession du ^{24}Na sur l'inuline et l'allure bimodale de l'apparition du ^{24}Na dans l'urine (dans cette expérience, le second clocher de radioactivité spécifique du Na est presque contemporain du signal glomérulaire).

(expérience du 3-11-1960.)

III. — *ÉTUDE DU COMPORTEMENT RÉNAL DU RADIOSODIUM*

Par analogie avec les expériences rapportées ci-dessus dans le cas du ^{42}K, nous avons comparé, au cours d'expériences de cinétique urinaire, la radioactivité spécifique du sodium dans le plasma et l'urine, ainsi que dans des échantillons de cortex et de papille provenant de reins prélevés à des intervalles variant de 2 à 12 mn après l'injection intraveineuse de radiosodium (^{24}Na et ^{22}Na). Le tableau XIV groupe les résultats obtenus sur huit reins. Nous avons porté, comme dans le cas du potassium, les radioactivités spécifiques « relatives » — rapportées au plasma artériel et à l'urine recueillis au moment du prélèvement du rein — du cortex et de la papille ainsi que le rapport des radioactivités spécifiques urinaire et plasmatique.

Ce tableau appelle plusieurs remarques :

a) On constate que le rapport des radioactivités spécifiques du sodium $\frac{\text{urine}}{\text{plasma}}$ décroît en fonction du temps pour atteindre des valeurs très voisines de l'unité

dix minutes après l'injection. Les valeurs supérieures à l'unité obtenues pour les temps courts sont dûes au fait — déjà signalé ci-dessus — que l'on n'a pas effectué de correction d'espace mort.

TABLEAU XIV. — *Radioactivités spécifiques « relatives » du sodium dans le plasma, l'urine et diverses régions du rein chez le Lapin en diurèse osmotique par le mannitol.*

Exp. du	Rein	Délai après l'injection mn	Radioactivité spécifique « relative » de ^{24}Na ou ^{22}Na				
			Urine / Plasma	Cortex / Plasma	Papille / Plasma	Cortex / Urine	Papille / Urine
4-12-56	G	2	1,70	0,82	1,03	0,48	0,61
13-3-62	G	2	1,31	0,95	1,16	0,72	0,89
19-11-56	G	3	1,47	0,70	0,97	0,47	0,66
19-3-62	G	3,5	1,47	1,03	1,02	0,71	0,69
13-3-62	D	7	1,08	0,98	1,11	0,91	1,03
2-10-56	D	8	1,31	0,83	0,93	0,64	0,70
19-11-56	D	10	1,06	1,00	0,80	0,95	0,75
4-12-56	D	12	1,02	0,95	0,90	0,93	0,89

b) Par contre, les radioactivités spécifiques, relatives au plasma, du cortex et de la papille montrent, à la différence de ce qui se passe dans le cas du potassium, des valeurs très voisines de l'unité (moyennes $\frac{\text{RAS cortex}}{\text{RAS plasma}} = 0{,}91 \pm 0{,}11$ $\frac{\text{RAS papille}}{\text{RAS plasma}} = 0{,}98 \pm 0{,}11$) même lorsque les reins sont prélevés peu de temps (2 ou 3 mn) après l'injection, ce qui indique que le renouvellement du sodium rénal s'effectue rapidement à partir du sodium plasmatique, aussi bien dans le cortex que dans les régions profondes du rein. Les radioactivités spécifiques — relatives à l'urine — du cortex et de la papille, reflètent les variations du rapport $\frac{\text{urine}}{\text{plasma}}$; inférieures à l'unité pour les temps courts, elles tendent vers 1 pour les temps plus longs.

Au contraire de ce qui se passe pour le potassium, on n'observe donc aucune différence manifeste de radioactivité spécifique entre cortex et régions profondes.

Or c'est cette différence qui permet d'affirmer la localisation corticale du segment sécrétant le potassium. Dans le cas du sodium, une telle étude, si elle nous renseigne sur la vitesse de renouvellement du sodium dans les diverses régions du rein, n'apporte donc aucune information sur le lieu où s'effectuent des échanges entre sodium interstitiel et sodium intratubulaire.

IV. — *LOCALISATION D'UNE ZONE DU NÉPHRON PERMÉABLE AU SODIUM*

Si la comparaison directe des radioactivités spécifiques de l'urine et des diverses régions du rein ne permet pas de localiser le long du néphron les échanges transtubulaires de sodium, l'utilisation de la technique de « diurèse interrompue » associée à l'injection des divers indicateurs radioactifs permet d'obtenir quelques informations sur le lieu d'échange du sodium intratubulaire. En effet, l'interruption momentanée de la filtration glomérulaire et l'immobilisation de l'urine intratubulaire le long des divers segments du néphron réalisées par cette technique (cf. chap. II), permet de repérer le passage transtubulaire d'indicateurs radioactifs à condition qu'ils soient injectés pendant l'interruption de la diurèse (l'écoulement de l'urine accumulée dans les tubules se fait suffisamment rapidement, au moment du déblocage de l'uretère, pour que son passage devant les segments plus distaux des néphrons ne provoque pas de modifications importantes de la composition de l'urine).

A. — Protocole expérimental.

La technique d'interruption de la diurèse a été décrite au chapitre II. Nous n'y reviendrons que pour rappeler les conditions particulières d'injection des divers indicateurs. Les résultats présentés ci-dessous concernent treize expériences de diurèse interrompue, présentées sur le tableau XV. La durée de l'interruption a toujours été de 6 mn, on a pratiqué, au milieu de la période d'interruption l'injection intraveineuse de ^{24}Na (5 expériences) ^{42}K (4 expériences) ou d'un mélange $^{22}Na + {}^{42}K$ (4 expériences).

Divers indicateurs glomérulaires (créatinine, sérum-albumine, marquée par ^{131}I, hémoglobine marquée par ^{51}Cr) ont été injectés soit en même temps que les ions radioactifs, soit à la fin de la période d'interruption.

On a déterminé la concentration de ces divers indicateurs, ainsi que celles du sodium et du potassium dans les divers échantillons (35 en général) recueillis au moment de la levée de l'obstacle urétéral.

B. — Résultats.

Les résultats de ces expériences ont été rapportés en détail (Amiel et coll., 1961). Nous n'en rapporterons que les traits essentiels, résumés sur le tableau XV, ainsi que sur les figures 21, 22 et 23.

TABLEAU XV. — *Modalités d'apparition dans l'urine de diverses substances injectées par voie intraveineuse au cours d'épreuves de diurèse interrompue chez le Lapin.*

Exp. du	Poids kg	Na min. volume écoulé ml/kg	^{22}Na ou ^{24}Na volume écoulé « à mi-hauteur » ml/kg	^{42}K volume écoulé « à mi-hauteur » ml/kg	Créatinine, ^{51}Cr-Hb, ^{131}I sérum-albumine volume écoulé « à mi-hauteur » ml/kg	Remarques	
19-5-59	2,70	0,70	0,94		1,10	Indicateurs glom. injectés 3 mn av. fin	^{24}Na + Indicateurs glomérulaires
21-7-59	3,01	0,46	0,57		0,82	Indicateurs glom. injectés 30 sec av. fin	
22-7-59	2,70	0,81	0,90		1,20	Indicateurs glom. injectés 15 sec av. fin	
2-2-60	2,65	0,63	0,66		1,16	Indicateurs injectés 30 sec av. fin	
2-2-60	2,65	0,65	0,70		1,02	Indicateurs injectés 3 mn av. fin	
3-11-60	4,25	0,43	0,56		0,92	Indicateurs glom. injectés 30 sec av. fin	
13-4-59	2,10	0,79	0,95	0,57			^{22}Na + ^{42}K
20-4-59	3,32	—	0,75	0,33			
1-6-59	2,64	0,82	0,86	0,58			
9-6-59	2,20	0,75	1,00	0,56			
16-12-58	2,30	0,60		0,44			^{42}K
6-1-59	2,95	0,52		0,56			
13-1-59	2,76	0,60		0,45			
12-1-60	3,21	0,67		0,53			

1. Concentration des électrolytes.

La figure 21 montre un exemple de courbe de concentration du sodium dans la succession des échantillons ; on note un court plateau correspondant aux premiers échantillons recueillis, puis une dépression suivie d'une remontée jusqu'à un nouveau plateau de concentration correspondant à des échantillons ayant séjourné à un niveau proximal.

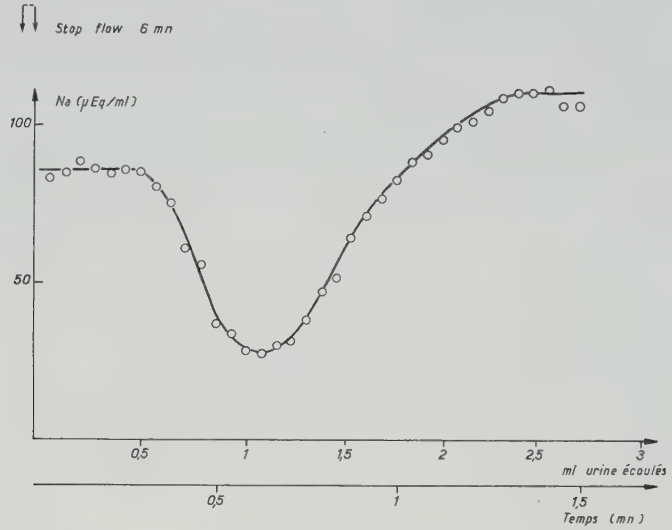

Fig. 21. — *Évolution de la concentration du sodium dans les échantillons d'urine recueillis après une épreuve de « diurèse interrompue ».*

En abscisses : *en haut*, volume cumulatif des échantillons d'urine recueillis ; *en bas*, temps (en mn) correspondant au recueil des échantillons successifs.

En ordonnées : concentration du Na (en µEq/ml) dans les divers échantillons d'urine recueillis. On note l'existence : 1° d'un plateau correspondant aux échantillons les plus distaux (premiers échantillons recueillis) ; 2° d'une profonde déflexion de la concentration du Na qui atteint une valeur minimale (voisine ici de 30 µEq/ml) lorsque environ 1 ml d'urine a été recueilli ; 3° d'un plateau correspondant aux derniers échantillons recueillis dont la concentration peut être différente de celle des premiers échantillons recueillis.

(expérience du 3-11-1960.)

La diminution de la concentration du sodium dans les échantillons d'urine traduit l'existence d'une zone distale où la réabsorption active du sodium provoque l'abaissement de la concentration de cet ion jusqu'à une valeur limite (Pitts et coll., 1958 ; Wilde et coll., 1958 ; Morel et coll., 1959). Quant à l'allure sigmoïde des branches descendante et ascendante de la courbe, elle s'explique par la dispersion de longueur de la population de néphrons déjà signalée (cf. chap. IV), et un mode de décomposition graphique de ces courbes a été proposé par Wilde et coll. (1958) et modifié par Morel (Amiel et coll., 1961), qui permet de localiser, sur un néphron représentatif de chacune des classes considérées les limites proximale et distale de cette zone de réabsorption du sodium. La figure 22 présente un exemple d'une telle décomposition graphique.

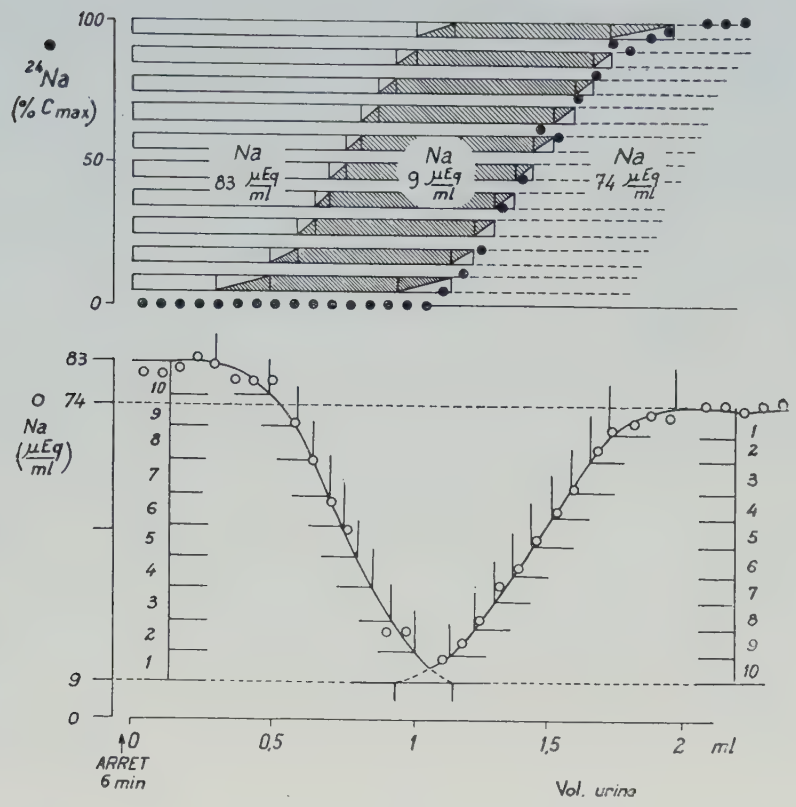

FIG. 22. — *Localisation graphique de la zone de réabsorption distale du sodium et de la zone perméable au sodium.*

En bas : courbe d'évolution de la concentration du Na dans les échantillons successifs recueillis après l'interruption de la diurèse.

En haut : décomposition graphique tenant compte d'une différence de longueur des néphrons (10 classes de néphrons ont été considérées).

On admet que la déflexion de la courbe de concentration du Na est le résultat de la superposition de 2 branches de sigmoïdes : la première, descendante, traduit le mélange, en proportion croissante, d'urine provenant de la zone distale de réabsorption, susceptible d'abaisser la concentration du Na jusqu'à une valeur de 9 µEq/ml, et en proportion décroissante d'urine provenant des régions les plus distales des néphrons les plus longs où la concentration du Na est identique à la valeur observée du niveau du plateau initial (ici 83 µEq/ml).

Au contraire, la branche ascendante traduirait le mélange, en proportion décroissante d'urine de basse concentration provenant de la zone de réabsorption distale des classes de néphrons les plus longs, et en proportion croissante d'urine provenant d'un segment plus proximal des classes de néphrons les plus courts (où la concentration du Na est identique à la valeur observée au niveau de plateau terminal (ici 74 µEq/ml).

Les 10 néphrons représentés sur l'image du haut sont classés par ordre de longueur croissante et alignés par leur extrémité distale.

On a porté sur ce graphique, la courbe de concentration du ^{24}Na mesurée dans les échantillons d'urine successifs — l'injection intraveineuse du ^{24}Na ayant été effectuée au milieu de la période d'interruption de la diurèse — et exprimée en p. 100 de la valeur maximale atteinte (points noirs).

On constate que la limite proximale de la zone du néphron perméable au Na coïncide exactement avec la limite distale de la zone de réabsorption distale du Na.

(d'après AMIEL et coll., 1961.)

2. Modalités d'apparition du ^{24}Na dans les échantillons d'urine.

On a représenté sur la figure 22 la courbe montrant l'évolution de la concentration du ^{24}Na dans les échantillons d'urine. On constate que le ^{24}Na est absent des premiers échantillons recueillis, et que son *apparition coïncide exactement avec la limite proximale de la zone de réabsorption du sodium définie plus haut.* Cette coïncidence a été retrouvée dans toutes les expériences réalisée (Amiel et coll., 1961), ainsi que chez d'autres espèces animales : Rat, Singe (Guinnebault et coll., 1963). L'apparition du radiosodium ne saurait, en aucun cas, marquer la reprise de la filtration glomérulaire, comme on peut le voir sur le tableau XV, en comparant les volumes écoulés à « mi-hauteur » pour le radiosodium et les divers indicateurs glomérulaires utilisés.

Les résultats présentés ci-dessus indiquent que, tandis que les segments les plus distaux du néphron sont imperméables au sodium, la zone où s'effectuent les échanges entre sodium interstitiel et sodium intratubulaire se situe *dans un segment immédiatement proximal à celui ou s'effectue la réabsorption distale du sodium.*

Ces échanges s'effectuent d'ailleurs aussi bien dans le sens lumière tubulaire-milieu interstitiel, comme le montre l'identité des radioactivités spécifiques du sodium dans les échantillons d'urine recueillis et dans le plasma prélevé à la fin de l'interruption de la diurèse. Cet équilibre témoigne d'*échanges bidirectionnels intenses* (Amiel et coll., 1961).

C. — Discussion.

Les expériences d'injection de radiosodium au cours d'interruptions de la diurèse procurent donc une localisation *relative* de la zone perméable au sodium, mais ne permettent pas, à elles seules, d'identifier ce segment à une structure anatomique particulière du néphron.

Cependant plusieurs arguments indirects permettent de penser que la zone distale de réabsorption du sodium comprend les tubules contournés distaux et s'étend probablement à la branche ascendante des anses de Henle.

1. Les expériences d'injection de ^{42}K au cours de l'interruption de la diurèse montrent (tableau XV) que le ^{42}K apparaît dans les échantillons recueillis avant ceux où apparaît le radiosodium, qui ont donc séjourné dans un segment plus distal des néphrons. La méthode de décomposition graphique des courbes de concentration du sodium permet de constater que la limite distale de la zone perméable au potassium coïncide, avec une assez bonne précision, avec la limite distale du segment réabsorbant le sodium (figure 23). Or nous avons vu, au chapitre précédent, la localisation corticale du segment perméable au potassium ; la confrontation de ces deux données permet d'affirmer que la zone de réabsorption distale du sodium n'intéresse pas les canaux collecteurs, au moins dans leur portion médullaire, mais débute, soit avec les canaux collecteurs corticaux, soit avec les tubules contournés distaux.

2. Nous avons vu, dans l'introduction de ce chapitre, les arguments expérimentaux tirés des résultats de microponction qui suggèrent qu'au niveau de la branche ascendante des anses de Henle doit s'effectuer une réabsorption active de sodium conduisant à une diminution de la concentration du sodium à ce niveau ; il est donc vraisemblable que la limite proximale du segment réabsorbant le sodium se situe au niveau de la branche ascendante des anses de Henle.

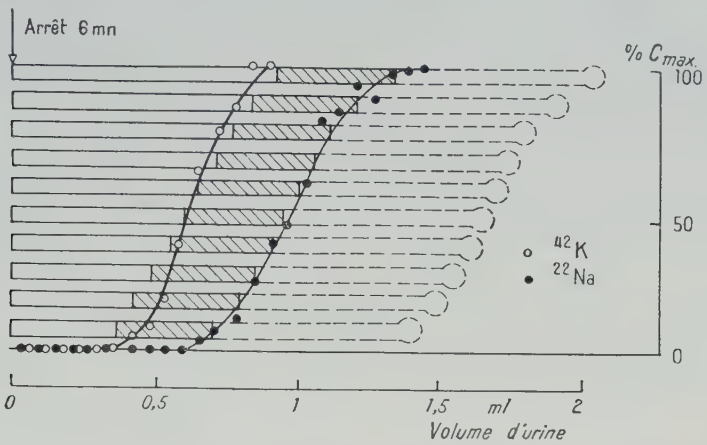

Fig. 23. — *Localisation graphique des zones des néphrons perméables respectivement au sodium et au potassium.*

Au milieu d'une période d'interruption de la diurèse (6 mn), on a injecté par voie intraveineuse un mélange de ^{22}Na et de ^{42}K.

Dans les échantillons successifs recueillis après la période d'interruption, on a mesuré :

● : la radioactivité de ^{22}Na (exprimée en p. 100 de la valeur maximale mesurée) ;

O : la radioactivité spécifique du ^{42}K (exprimée en p. 100 de la valeur maximale mesurée).

Ces deux courbes ont été portées sur un graphique identique à celui de la fig. 23, où on a représenté la zone distale de réabsorption du Na, déterminée graphiquement à partir de la courbe de concentration du Na dans les échantillons successifs recueillis.

En abscisses, volume cumulatif des échantillons successifs recueillis.

On constate : 1° que la limite proximale de la zone perméable au Na coïncide exactement avec la limite *distale* de la zone de réabsorption du Na ; 2° que la limite proximale de la zone perméable au K coïncide, avec une bonne approximation, avec la limite *proximale* de cette zone de réabsorption.

(expérience du 9-6-1959.) (d'après Amiel et coll., 1961 .)

Dans ces conditions, nous sommes amenés à conclure que *la zone perméable au sodium* mise en évidence par les expériences décrites ci-dessus *correspondrait à la branche descendante des anses de* Henle. L'absence de radiosodium dans les premiers échantillons recueillis démontre que les segments plus distaux du néphron (branche ascendante des anses, tubes contournés distaux et canaux collecteurs) ont des parois très faiblement perméables à la diffusion du sodium.

Cette localisation repose certes sur des arguments indirects, mais elles est en accord avec l'hypothèse de Gottschalk et coll. et de Pitts (voir l'introduction de ce chapitre) qui implique une diffusion passive du sodium du milieu interstitiel vers la lumière tubulaire à travers l'épithélium de la branche descendante des anses de Henle.

Au contraire une perméabilité de diffusion relativement faible des segments plus distaux du néphron pour le sodium améliore l'efficacité du mécanisme de transport actif (attestée par la faible concentration du sodium mesurée au cours des microponctions des régions distales du néphron) en limitant la diffusion passive de cet ion en direction de la lumière, à travers les parois tubulaires.

Quant à la limite proximale du segment perméable au sodium, elle ne peut être précisée à l'aide de ce type d'expérience ; en effet, compte tenu de la haute perméabilité, signalée ci-dessus, du segment où s'effectuent les échanges de sodium, l'urine immobilisée au cours de l'interruption de la diurèse dans des segments plus proximaux du néphron (tubules contournés proximaux) peut subir les échanges précités au cours de son passage ultérieur devant la zone perméable au sodium. La radioactivité spécifique élevée observée dans les échantillons précédant immédiatement l'apparition du nouveau filtrat glomérulaire n'implique donc pas nécessairement que les parois des tubules proximaux soient perméables au sodium.

Cependant Solomon et coll. (1959) ont mesuré des flux transtubulaires de sodium élevés dans des expériences de perfusion de tubules proximaux de Necturus. Auparavant, Hoshiko et coll. (1956) avaient noté l'existence de passages transtubulaires de Na et de K chez le Crapaud, sans pouvoir préciser ni la localisation le long du néphron, ni l'intensité de ces flux.

En ce qui concerne le tubule proximal des Mammifères, on ne possède que peu d'informations sur la perméabilité de ses parois pour le sodium. Des études récentes (Kashgarian et coll., 1962) de microperfusion de tubules proximaux de Rat à l'aide de solutions isotoniques de raffinose indiquent que la concentration de NaCl atteint très rapidement, dans ces conditions, une concentration voisine de celle du milieu interstitiel, ce qui impliquerait donc une perméabilité de diffusion très élevée des parois tubulaires pour ces deux ions. Cependant des études analogues réalisées sur des tubules distaux font état également d'une perméabilité de diffusion élevée pour le sodium et le chlore, en contradiction avec les résultats présentés ci-dessus. On peut se demander si des facteurs mécaniques de distension ne peuvent pas, dans le cas de ces expériences de « microstopped flow » conduire à une surestimation de la perméabilité des parois tubulaires pour les ions étudiés.

Il convient de rappeler enfin l'allure bimodale des courbes d'apparition du radiosodium dans l'urine, après son administration par voie intravasculaire, signalée plus haut.

Pour Bronner (1961), cette particularité traduirait l'existence de deux zones de perméabilité, car le second pic de radioactivité ne coïncide pas toujours avec l'apparition du filtrat glomérulaire (figure 13), ce qui exclurait son origine glomérulaire. On pourrait cependant imaginer une autre explication, fondée sur l'existence chez la plupart des Mammifères de néphrons à « anses courtes » et de néphrons à « anses longues ». Dans ce cas, le passage du radiosodium à travers les branches descendantes des deux types d'anses pourrait se traduire par une courbe bimodale. Cependant cette hypothèse nécessiterait, avant d'être retenue, une confirmation expérimentale.

CHAPITRE VI

COMPORTEMENT RÉNAL DE L'EAU TRITIÉE

Le rein assure chez les Mammifères, outre ses fonctions d'excrétion, la régulation, dans des limites très étroites, de la pression osmotique du milieu intérieur. A ce titre, l'élimination de l'eau et des constituants osmotiques normalement excrétés (électrolytes et urée) doit être adaptée, en toute circonstances, aux ressources du monde extérieur. Et depuis fort longtemps, on a reconnu la possibilité, dévolue au Rein des Mammifères (et — à un degré moindre — à celui des Oiseaux) d'éliminer une urine de pression osmotique supérieure à celle du plasma. Le pouvoir de concentrer l'urine a eu une portée considérable dans l'expansion évolutive de cette classe de Vertébrés, en les libérant des servitudes du milieu aquatique et en permettant leur implantation dans des biotopes semi-désertiques où leurs habitudes comportementales d'une part (Chew, 1961) et la possibilité de trouver dans l'eau métabolique issue de leur alimentation (essentiellement constituée de graines) les ressources suffisantes pour équilibrer leur balance hydrique d'autre part, leur assurent des conditions de survie pendant les périodes de sécheresse.

Par contre, les Mammifères partagent avec l'ensemble des Vertébrés inférieurs la propriété d'éliminer une urine de pression osmotique très largement inférieure à celle du plasma, ce qui leur évite, dans certaines conditions, les dangers d'un apport d'eau excessif.

Cependant, si les mécanismes physiologiques conduisant à l'élimination d'une urine de pression osmotique inférieure à celle du milieu intérieur ne soulèvent pas de problèmes majeurs (une réabsorption active de solutes s'effectuant au travers de parois cellulaires relativement imperméables à l'eau en rend compte), il était fort difficile, jusqu'à ces dernières années, d'expliquer la formation par le rein des Mammifères d'une urine de pression osmotique supérieure à celle du plasma sans faire appel à un mécanisme de « transport actif d'eau » (Smith, 1951, 1956) qui, outre les difficultés qu'il soulève sur le plan des mécanismes biochimiques (Brodsky, 1955 ; Berliner et coll., 1958) impliquait des propriétés cellulaires sans équivalent dans le reste du monde vivant.

Au contraire, la fructueuse hypothèse, émise par Kuhn et coll. (Wirz, Hargitay et Kuhn, 1950) et très largement confirmée sur le plan expérimental depuis lors, présente le grand avantage de concilier les propriétés fonctionnelles

générales des structures épithéliales (existence de transports actifs d'ions orientés spatialement, perméabilité osmotique à l'eau relativement faible et susceptible de varier sous l'effet de peptides neurohypophysaires) avec la faculté du rein des Mammifères d'éliminer une urine de pression osmotique supérieure à celle du plasma, en même temps qu'elle fournit une justification fonctionnelle à l'organisation particulière du rein des Mammifères.

On trouvera dans nombre de revues récentes (Morel et coll., 1961 ; Wirz, 1961 ; Ullrich et coll., 1961) une étude détaillée du système de « multiplication de concentration par contre-courant » et de son intervention dans les mécanismes de concentration de l'urine.

Nous voudrions simplement rappeler ici quelques points particuliers concernant le comportement de l'eau dans un tel système avant d'exposer les résultats expérimentaux obtenus à l'aide de l'eau tritiée et de tenter de les interpréter dans le cadre de la théorie du contre-courant.

Nous avons rappelé, au chapitre II, la structure des régions profondes (medulla et papille) du rein, caractérisée par l'organisation radiale des anses de Henle et des *vasa recta* qui se groupent en faisceaux parallèles autour des canaux collecteurs. Cette disposition a suggéré à Kuhn et Ryffel (1942), que le rôle primordial dans les mécanismes de concentration de l'urine pourrait être dévolu aux « boucles de concentration » constituées par les anses de Henle. Le modèle expérimental décrit en 1951 (Hargitay et Kuhn, 1951) rend compte d'une augmentation progressive de la pression osmotique le long de telles anses pourvu qu'un « effet élémentaire » (pression hydrostatique dans le cas du modèle) soit présent le long de la boucle d'une part, et que la paroi commune aux deux branches de la boucle soit douée de propriétés de semi-perméabilité d'autre part.

Nous avons vu (chap. V) que dans le cas du rein l'effet élémentaire est, selon toute probabilité, constitué par la réabsorption active de solutes (sodium) hors de la branche ascendante des anses de Henle, dont les parois présentent une perméabilité osmotique à l'eau suffisamment faible pour restreindre la diffusion passive d'eau.

L'excès de solutes déversé dans le milieu interstitiel exerce un effet osmotique sur les autres structures présentes dans les régions profondes du rein; branche descendante des anses de Henle, *vasa recta* et canaux collecteurs, *dans la mesure au moins où les parois de ces divers segments présentent des caractères de perméabilité permettant les mouvements de l'eau et des électrolytes.*

En ce qui concerne la branche descendante des anses de Henle, nous avons vu que l'augmentation de pression osmotique de l'urine tubulaire qui les parcourt peut résulter d'un flux net osmotique d'eau vers le milieu interstitiel, mais qu'une diffusion du sodium vers la lumière tubulaire semble coexister avec le flux net d'eau, comme le suggère l'existence d'une haute perméabilité au sodium de ce segment.

Les parois des segments distaux des néphrons (tubules contournés distaux et canaux collecteurs) présentent, eux, des caractères de perméabilité osmotique pour l'eau susceptibles de varier sous l'effet de l'hormone antidiurétique neurohypophysaire. En l'absence d'hormone, leur perméabilité osmotique est faible et l'urine reste diluée le long des tubules contournés distaux, comme l'attestent les mesures cryométriques (Wirz, 1956 ; Gottschalk et coll., 1959) effectuées sur des échantillons prélevés par microponction le long des tubules contournés distaux ; de même l'élimination — dans ces conditions expérimentales — d'une urine de pression osmotique très inférieure à celle du plasma, donc *a fortiori* du milieu interstitiel du rein, implique une faible perméabilité osmotique des parois des canaux collecteurs. Par contre, l'hormone antidiuré-

tique a certainement pour effet l'augmentation de la perméabilité osmotique des tubules contournés distaux, puisque l'urine qui les parcourt devient progressivement isosmotique au plasma (WIRZ, 1956 ; GOTTSCHALK et coll., 1959), tandis que l'identité de pression osmotique de l'urine émise avec celle des régions profondes du rein témoigne de la réabsorption passive d'eau le long des canaux collecteurs, au fur et à mesure que l'urine qui les parcourt traverse des régions de pression osmotique progressivement croissante. Il est difficile à l'heure actuelle de préciser quelles parts respectives peuvent jouer dans cette équilibration l'augmentation de la perméabilité osmotique des parois des canaux collecteurs sous l'effet de l'hormone et la diminution de la vitesse d'écoulement de l'urine résultant de la réabsorption préalable (au niveau des tubules contournés distaux) d'une fraction importante du liquide délivré à l'entrée des tubules distaux.

Quant aux *vasa recta*, leur rôle dans le maintien du gradient de pression osmotique créé par l'opération des anses de HENLE est essentiel. En effet, il importe que les conditions hémodynamiques régnant dans les régions profondes du rein évitent la dissipation trop rapide du gradient de pression osmotique intrarénal ; à cet égard, le dispositif constitué par les *vasa recta* est susceptible de fonctionner comme un système d'échange d'eau par contre-courant (BERLINER, 1958 ; MOREL et coll., 1961) ; en effet, les propriétés de perméabilité osmotique des parois capillaires des *vasa recta* sont telles que le sang qui les parcourt équilibre sa pression osmotique avec le milieu interstitiel ambiant, comme l'attestent les micro-prélèvements effectués à la pointe des *vasa recta* chez le Hamster (WIRZ, 1953 ; GOTTSCHALK et coll., 1959 ; ULLRICH et coll., 1961).

Cependant, comme dans le cas des branches descendantes des anses de HENLE, les modalités de l'équilibration osmotique du sang des *vasa recta* au cours de leur trajet dans les régions profondes du rein sont controversées : ULLRICH et coll. (1961) ne trouvent aucune augmentation de la concentration des protéines lorsque la pression osmotique du sang prélevé à la pointe des *vasa recta* augmente, par contre, leurs résultats indiquent que l'équilibration osmotique se fait par une diffusion de NaCl du milieu interstitiel vers la lumière pour les branches descendantes, et de la lumière vers le milieu interstitiel pour les branches ascendantes. Dans cette hypothèse, le débit de sang dans les *vasa recta* serait identique tout le long de leur trajet ; par contre LASSITER et coll. (1962) et THURAU et coll. (1962) constatent une augmentation de la concentration des protéines (mesurées par la concentration de sérumalbumine ^{131}I préalablement injectée aux animaux) corrélative à la pression osmotique du sang et suggèrent que l'équilibration osmotique s'effectue par l'opération simultanée des deux processus : flux net osmotique d'eau vers l'extérieur et diffusion d'électrolytes vers l'intérieur au niveau des branches descendantes des *vasa recta*, ces deux processus s'effectuant en sens inverse pour les branches ascendantes. Cette hypothèse implique le court circuit par l'eau d'une partie du trajet vasculaire, amenant une réduction progressive du débit lorsque les *vasa recta* pénètrent dans des régions de pression osmotique croissante : elle est plus en accord avec la définition du système d'échange par contre-courant et semble plus efficace que la première pour maintenir l'hyperosmolarité des régions profondes du rein.

Dans tous les cas, l'efficacité du dispositif de concentration par contre-courant exige que :

a) Le débit circulatoire des *vasa recta* soit d'un ordre de grandeur comparable à celui du débit dans les anses de Henle pour éviter la dissipation par voie vasculaire du gradient de concentration créé dans les régions profondes du rein ; les estimations de débit faites par KRAMER et coll. (KRAMER et coll., 1961 ; THURAU et coll., 1961) montrent, qu'au moins chez les animaux en oligurie, les débits sont comparables dans les deux systèmes.

b) Le volume s'écoulant par les canaux collecteurs doit, lui, être faible en regard du débit des anses de HENLE, de façon à maintenir le rendement du système de multiplication de concentration par contre-courant (HARGITAY et KUHN, 1951). Nous avons vu, au chapitre II, que dans les conditions de polyurie osmotique (diurèse osmotique au mannitol), on observe la disparition du gradient de concentration du sodium présent chez des animaux en oligurie. Cette dissipation du gradient osmotique résulte, non de la suppression de l'effet osmotique élémentaire, comme le montre l'hypotonicité de l'urine tubulaire distale dans ces conditions (GOTTSCHALK, 1960), mais de l'augmentation de débit qui affecte aussi bien les anses de HENLE, que les *vasa recta* (THURAU et coll., 1961) et surtout les canaux collecteurs. Dans ces conditions, au moment de l'installation d'une diurèse osmotique, la présence dans les tubules contournés proximaux de substances non réabsorbables (mannitol, etc...) en concentration croissante restreint l'intensité de la réabsorption de l'eau ; l'augmentation du débit qui en résulte rompt l'équilibre réalisé pendant la période d'oligurie ; la dissipation du gradient osmotique s'effectue par voie urinaire et par voie vasculaire ; dès lors, le rein élimine une urine abondante dont la pression osmotique est voisine de celle du plasma (donc, dans ces conditions, du milieu interstitiel des régions profondes du rein).

Nous décrivons ci-dessous les résultats que nous avons obtenus en utilisant l'eau tritiée comme indicateur du comportement de l'eau dans les diverses structures du rein.

Nous étudierons tout d'abord les modalités d'apparition de l'eau tritiée dans l'urine après son administration intraveineuse ; et nous verrons comment, malgré les conditions expérimentales défavorables adoptées — diurèse osmotique au mannitol — ces expériences ont permis de préciser certains aspects fonctionnels du système d'échange d'eau par contre-courant ; nous exposerons dans une seconde partie les modalités du renouvellement de l'eau dans les régions profondes de reins d'animaux en oligurie de déshydratation, ce qui permet, par comparaison avec le renouvellement du sodium, la démonstration cinétique de l'existence du système d'échange d'eau par contre-courant. Enfin, nous reviendrons sur les modalités du renouvellement intrarénal du potassium, afin de voir si les particularités du renouvellement de cet ion dans les régions profondes du rein ne seraient pas liées au fonctionnement du système d'échange par contre-courant.

I. — *MODALITÉS D'APPARITION DE L'EAU TRITIÉE DANS LE SANG VEINEUX RÉNAL ET L'URINE*

Comme dans le cas du sodium et du potassium, nous avons étudié, au cours de polyuries osmotiques, l'évolution de la concentration de l'eau tritiée dans le sang artériel, le sang veineux rénal et l'urine, au cours des minutes qui suivent son injection intraveineuse.

La très faible énergie du rayonnement β du tritium ne nous a pas permis de réaliser des enregistrements continus de la concentration de l'eau tritiée dans le sang artériel et dans le sang veineux rénal ; nous présentons ici les résultats relatifs à 17 expériences se répartissant de la façon suivante :

— douze expériences au cours desquelles les collections d'urine et de sang veineux rénal (réalisées pour sept d'entre elles) ont été échelonnées de minute en minute après l'injection intraveineuse ;

— cinq expériences comportant le recueil d'échantillons par fractions successives de 70 mg.

Dans la plupart des expériences cinétiques de longue durée, l'injection d'eau tritiée a été effectuée simultanément avec celle d'autres indicateurs (^{24}Na, ^{42}K ou $^{35}S_2O_3Na_2$), comme on peut le voir par exemple sur la figure 15. Quant aux expériences de cinétique « rapide », elles ont toutes été réalisées simultanément avec un indicateur glomérulaire, ainsi qu'avec ^{24}Na ou ^{22}Na et ^{42}K, comme on le constate sur le tableau X et sur les figures 12 et 13.

A. — Évolution de la concentration de l'eau tritiée dans le sang artériel et le sang veineux rénal.

La figure 24 présente un exemple de courbes de concentration de l'eau tritiée dans le sang carotidien et dans le sang provenant de la veine rénale, après injection intraveineuse de HTO. On constate que la concentration de l'eau tritiée dans le sang artériel décroît régulièrement selon un mode exponentiel complexe (Schloerb et coll., 1950 ; Morel et coll., 1957) qui traduit la distribution de l'eau tritiée dans les différents compartiments hydriques (milieu interstitiel, milieu cellulaire) de l'organisme. La concentration de l'eau tritiée dans le sang artériel tend vers une valeur d'équilibre au bout de 20 à 30 mn, à un moment où la quasi-totalité de l'eau de l'organisme est renouvelée, comme l'atteste la faible augmentation de « l'espace de distribution » de l'eau pendant cette période (Morel et coll., 1957).

La courbe de concentration de l'eau tritiée dans le sang veineux rénal se superpose à celle du sang artériel avec une excellente précision, si l'on excepte le léger décalage des premières minutes, dû à l'absence de correction d'espace mort dans ces expériences. Une telle superposition a été retrouvée dans toutes les expériences réalisées.

Il faut donc admettre, comme dans le cas du sodium, que l'éventuel « compartiment » — interstitiel et cellulaire — d'eau est suffisamment petit en regard des débits importants d'eau délivrés par voie circulatoire, et les échanges à travers les membranes cellulaires suffisamment intenses pour ne pas provoquer une évolution de la radioactivité spécifique comparable à celle observée dans le cas du potassium. Nous verrons plus loin en étudiant les modalités du renouvellement de l'eau dans les diverses régions du rein, que, si la vitesse de renouvellement des régions corticales est tout à fait en accord avec cette interprétation, le comportement de l'eau dans les régions profondes nécessite une autre explication.

B. — Modalités d'apparition de l'eau tritiée dans l'urine au cours de la diurèse osmotique.

1. Expériences cinétiques a long terme.

Les figures 15 et 24 présentent deux exemples des modalités d'apparition de l'eau tritiée dans l'urine dans les minutes qui suivent une injection intraveineuse rapide (fig. 24) ou lente (fig. 15) d'eau tritiée.

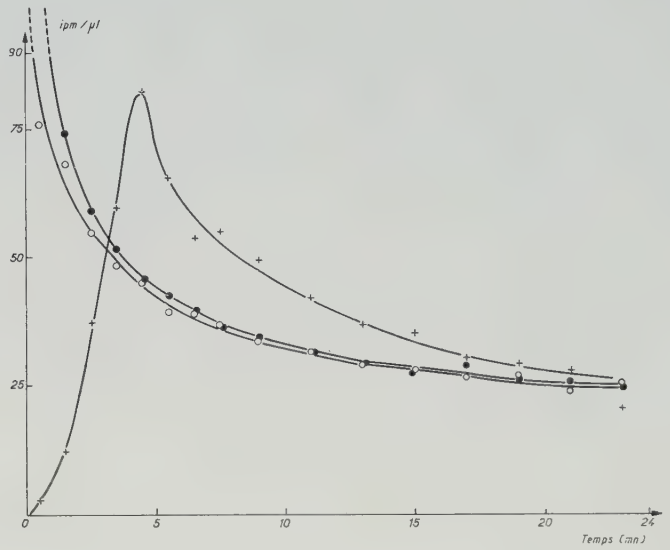

Fig. 24. — *Évolution de la radioactivité spécifique de l'eau dans le plasma artériel, le plasma veineux rénal et l'urine, après injection intraveineuse d'HTO.*

En abscisses : temps en mn ;

En ordonnées : radioactivité spécifique de l'eau en ipm/ml dans :

O : le plasma artériel ;

● : le plasma veineux rénal ;

\+ : l'urine.

On note l'apparition progressive de l'eau tritiée dont la concentration maximale n'est atteinte qu'au bout de 5 mn.

(expérience du 5-2-1957 ; débit urinaire moyen : 0,45 ml/mn/kg.)

Dans l'expérience représentée par la figure 24, on constate que l'eau tritiée apparaît dans les tout premiers échantillons recueillis, mais sa concentration augmente très progressivement et n'atteint un maximum que cinq minutes après l'injection ; la valeur atteinte est alors supérieure à la concentration de l'eau tritiée mesurée simultanément dans le sang artériel ou le sang veineux rénal ; on observe ensuite une période de décroissance au terme de laquelle la concentration de l'eau tritiée tend vers la valeur mesurée simultanément dans le plasma. Un tel délai entre l'injection intraveineuse et l'apparition du maximum de concentration dans l'urine est notablement supérieur au temps de transit d'un indicateur glo-

mérulaire (cf. tableau IX). On peut d'ailleurs voir sur la figure 15 que la concentration d'eau tritiée dans l'urine atteint sa valeur maximum *après* l'indicateur glomérulaire (en l'occurence thiosulfate marqué par ^{35}S) injecté simultanément.

Il semble donc que le « temps de transit modal » de l'eau tritiée dans le système des néphrons, bien que variable selon les expériences (figure 25), puisse dépasser le temps de transit modal d'une substance glomérulaire. Le expériences de cinétique rapide, décrites ci-dessous, permettent d'ailleurs de vérifier cette observation.

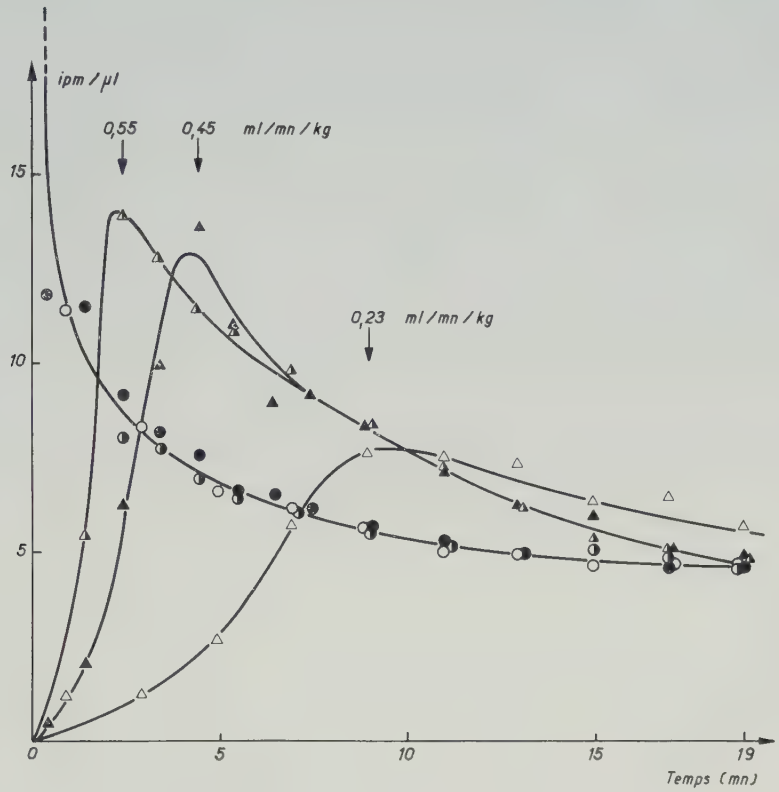

FIG. 25. — *Influence du débit urinaire sur les modalités d'excrétion urinaire de l'HTO.*

En abscisses : temps en mn ;

En ordonnées : radioactivité spécifique de l'eau en ipm/ml dans :

○, ●, ◐ : le plasma artériel ;
△, ▲, ◭ : l'urine.

Les courbes ont été normalisées en utilisant les valeurs de la radioactivité spécifique de l'eau plasmatique mesurée 17 et 19 mn après l'injection intraveineuse rapide d'HTO.

○, △ : expérience du 12-2-1957 ; débit urinaire moyen : 0,23 ml/mn/kg ;
●, ▲ : expérience du 5-2-1957 ; débit urinaire moyen : 0,45 ml/mn/kg ;
◐, ◭ : expérience du 2-12-1957 ; débit urinaire moyen : 0,55 ml/mn/kg.

On constate que le « temps de transit modal » de l'eau tritiée est d'autant plus grand que le débit urinaire est plus faible. Le rapprochement de cette figure avec la fig. 10 illustre les différences de comportement rénal de l'HTO et du ^{42}K.

2. Expériences cinétiques rapides.

L'étude de la concentration en eau tritiée des échantillons d'urine recueillis par fractions de quatre gouttes confirme tout à fait les résultats exposés ci-dessus. La figure 12 montre que, tandis que les premiers échantillons recueillis ne recèlent pas trace d'inuline, la concentration en eau tritiée de ces échantillons n'est pas nulle. On constate là encore l'augmentation très progressive de sa concentration, qui contraste avec les montées relativement abruptes observées pour le sodium, le potassium et l'inuline ; le retard d'apparition du maximum de l'eau tritiée sur celui de l'inuline est manifeste, comme on peut le voir également sur le tableau X, où sont portés les volumes d'urine écoulés lorsque la concentration de l'eau tritiée atteint 50 p. 100 et 100 p. 100 de sa valeur maximum : ces volumes sont respectivement de 0,95 et 1,53 ml/mn/kg contre 0,67 et 0,92 ml/mn/kg pour l'inuline.

Les modalités d'apparition de l'eau tritiée dans l'urine, après son injection intraveineuse, montrent donc une différence importante avec les isotopes radioactifs du sodium et du potassium étudiés précédemment : en effet, si une certaine précession de l'eau tritiée sur les indicateurs glomérulaires est manifeste, on enregistre une augmentation très progressive de sa concentration dans les échantillons successifs d'urine recueillis, tandis que le délai au bout duquel le maximum de concentration est atteint est — dans la plupart des cas étudiés — très supérieur au temps de transit d'une substance glomérulaire à travers les néphrons.

Les observations que nous rapportons ici sont en accord avec les résultats de Chinard qui a étudié les modalités d'apparition de l'eau tritiée et d'une substance glomérulaire dans l'urine, après leur injection simultanée dans l'artère rénale (Chinard, 1955). Les résultats préliminaires qu'il reporte font état d'un « temps d'apparition » plus précoce pour l'eau tritiée que pour l'indicateur glomérulaire, tandis que le « temps de transit modal » serait plus long que celui de la créatinine.

L'étude de la relation entre le « temps de transit modal » de l'eau tritiée et de débit urinaire permet de proposer une explication à ce fait singulier.

3. Relation entre le temps de transit modal de l'eau tritiée et le débit urinaire.

Nous avons déjà signalé plus haut que le temps d'apparition du maximum de concentration de l'eau tritiée dans l'urine peut varier d'une expérience à l'autre dans d'assez larges limites, ce qui contraste avec le comportement d'une substance glomérulaire (cf. chap. III) et même du ^{42}K dont nous avons vu, au chapitre IV, qu'il était peu affecté par les variations du débit urinaire.

Nous avons recherché, dans le cas de l'eau tritiée, l'existence d'une relation entre le débit urinaire et le temps d'apparition du maximum de concentration dans l'urine.

Les figures 25 et 26, ainsi que le tableau XVI explicitent cette relation.

La figure 25 illustre les variations du comportement de l'eau tritiée en fonction du débit urinaire. On y a représenté l'évolution de la concentration de l'eau tritiée dans le plasma artériel et dans l'urine mesurée au cours de trois expériences effectuées à des débits urinaires variables ; pour faciliter la comparaison de ces trois expériences, on a normalisé les concentrations plasmatiques de l'eau tritiée à partir des valeurs mesurées 17 et 19 mn après l'injection. On voit que l'apparition du maximum de radioactivité urinaire est d'autant plus précoce que le débit urinaire est plus grand, puisqu'il passe de 3 mn pour un débit de 0,55 ml/mn/kg à 10 mn pour un débit de 0,23 ml/mn/kg. On constate simultanément un amortissement important du signal urinaire d'eau tritiée.

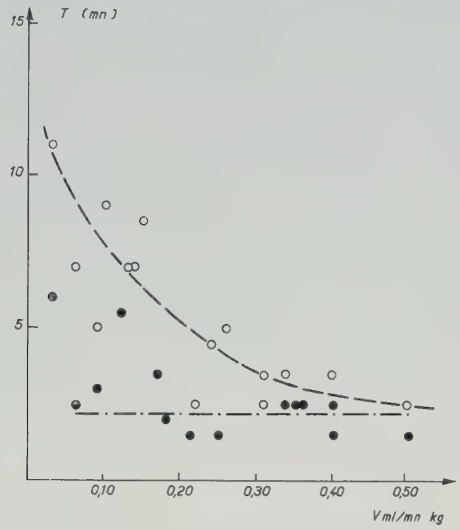

FIG. 26. — *Évolution, en fonction du débit urinaire, du temps de transit modal de l'eau tritiée et d'un indicateur glomérulaire.*

En abscisses : débit urinaire $\dot{V}$ (en ml/mn/kg) ;

En ordonnées : temps de transit modal en mn :

O : de l'eau tritiée ;

● : du thiosulfate ou de l'inuline.

On constate que le temps de transit modal varie peu autour d'une valeur moyenne dans le cas de l'indicateur glomérulaire (sauf pour les très faibles débits), tandis qu'une relation du type $T = \frac{k}{\dot{V}}$ est suggérée dans le cas de l'eau tritiée.

On a porté sur la figure 26 « le temps de transit modal » de l'eau tritiée, exprimée en mn, en fonction du débit urinaire. L'examen de cette figure suggère qu'une relation inverse lie le temps de transit modal de l'eau tritiée au débit urinaire. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons recherché si une corrélation linéaire intéressante peut être décelée entre le temps de transit modal de l'eau tritiée (T) et l'inverse du débit urinaire $\left(\frac{1}{\dot{V}}\right)$. La droite de régression liné-

TABLEAU XVI. — *Relations entre le débit urinaire et le temps d'apparition du maximum urinaire d'eau tritiée après injection intraveineuse au cours de diurèses osmotiques chez le Lapin.*

Expérience du	Poids de l'animal kg	Temps d'apparition du maximum HTO mn	Volume d'urine écoulé pour 1 rein		Débit moyen pour 1 rein	
			ml	ml/kg poids	ml/mn	ml/mn kg poids
19-3-62*	2,47	11	0,84	0,34	0,078	0,032
27-2-62*	2,63	7	1,14	0,42	0,16	0,06
13-3-62*	2,78	5	1,94	0,70	0,25	0,09
12-2-57	3,24	8-10	3,26	1,01	0,32	0,10
22-11-60*	3,65	7	3,49	0,96	0,47	0,13
19-2-57	4,22	6-8	4,81	1,12	0,60	0,14
15-1-57	2,67	8-9	3,50	1,30	0,40	0,15
17-2-58	2,77	2-3	1,81	0,66	0,66	0,22
5-2-57	2,61	4-5	3,19	1,22	0,64	0,24
5-12-60*	2,08	5	2,96	1,40	0,54	0,26
2-12-57	2,25	2-3	2,47	1,10	0,70	0,31
19-11-57	2,86	3-4	3,53	1,24	0,96	0,34
11-3-57	2,02	3-4	3,24	1,60	0,81	0,40
26-11-57	2,81	2-3	3,48	1,22	1,40	0,50

* Échantillons recueillis par fractions de 4 gouttes.

aire calculée à l'aide des valeurs portées sur le tableau XVI a pour équation $T = 0{,}27 \times \frac{1}{\dot{V}} + 3{,}4$ et le coefficient de corrélation calculé, r, vaut 0,77 ce qui indique une corrélation intéressante ($N = 14$, $p < 0{,}001$).

On peut donc admettre que le temps de transit modal de l'eau tritiée et le débit varient en raison inverse l'un de l'autre. Cette relation doit avoir pour corollaire — contrairement à ce qui se passe pour les substances glomérulaires, où le temps de transit modal reste constant lorsque le débit urinaire varie dans de larges mesures (cf. chap. III) — que le volume d'urine écoulé au moment de l'apparition du maximum d'eau tritiée reste constant lorsque le débit urinaire varie. L'examen du tableau XVI montre que, si l'on excepte les débits urinaires inférieurs à 0,1 ml/mn/kg par rein, on ne constate pas de variation systématique de ce volume pour des variations du débit urinaire comprises entre 0,10 et 0,50 ml/mn/kg par rein (pour les très faibles débits urinaires ce volume diminue de façon importante). La valeur moyenne du volume écoulé au moment de l'apparition du maximum urinaire est de 1,02 ± 0,38 ml/mn/kg si l'on inclut les volumes correspondant aux débits inférieurs à 0,1 ml/mn/kg et de 1,17 ± 0,24 ml/mn/kg si l'on exclut ces valeurs.

Ainsi, l'étude des modalités d'apparition de l'eau tritiée dans l'urine, après son injection intraveineuse, présente un certain nombre de caractères singuliers, dont ne rend compte aucun des schémas proposés au chapitre III. En effet, si l'on constate bien une certaine précession de l'apparition de l'eau tritiée sur celle des indicateurs glomérulaires injectés simultanément, ce qui laisse supposer que des échanges d'eau bidirectionnels interviennent à un niveau du néphron entre l'urine intratubulaire et un compartiment précurseur, l'évolution ultérieure de la concentration d'eau tritiée dans l'urine, et en particulier l'existence d'un retard parfois important du temps d'apparition du maximum de concentration de l'eau tritiée par rapport à celui de l'inuline impliquent que le compartiment précurseur de l'eau de l'urine se renouvelle selon des modalités très particulières.

Or le système de multiplication de concentration par contre-courant d'une part, et d'échange par contre-courant d'autre part, dont nous avons montré ci-dessus l'intervention dans les mécanismes de concentration de l'urine par le rein des Mammifères présentent des propriétés qui permettent de comprendre l'ensemble d'observations présentées ci-dessus ; en effet, la « théorie du contre-courant » suppose entre autres conditions :

a) que les parois des canaux collecteurs, ainsi que celles des tubules contournés distaux possèdent — au moins en présence d'hormone antidiurétique — une perméabilité osmotique pour l'eau suffisamment élevée pour assurer l'équilibre de concentration entre l'urine qui les parcourt et le milieu environnant ;

b) que le système des *vasa recta* fonctionne comme un système d'échange par contre-courant afin de maintenir le gradient de concentration créé le long de l'axe cortico-papillaire par l'opération du système de multiplication de concentration ; ce fonctionnement des *vasa recta* suppose également une perméabilité osmotique pour l'eau élevée de leurs parois capillaires.

De telles propriétés de perméabilité osmotique conduisent, dans le cas où un gradient

intrarénal de pression osmotique est constitué, à l'existence de flux nets d'eau entre l'urine tubulaire et le sang des *vasa recta* et le milieu interstitiel des régions profondes du rein.

Mais, à côté de ces flux osmotiques, conditionnés par l'éventuelle différence d'activité de l'eau entre les milieux précités, il existe des « flux de diffusion » qui provoquent un échange entre les molécules d'eau situées de part et d'autre des parois vasculaires et tubulaires.

Ces processus de diffusion assurent d'ailleurs, dans le cas du cortex rénal, l'équilibration complète et rapide de la concentration d'eau tritiée dans les diverses structures urinaires et vasculaires, dont l'enchevêtrement intime, souligné au chapitre II, favorise

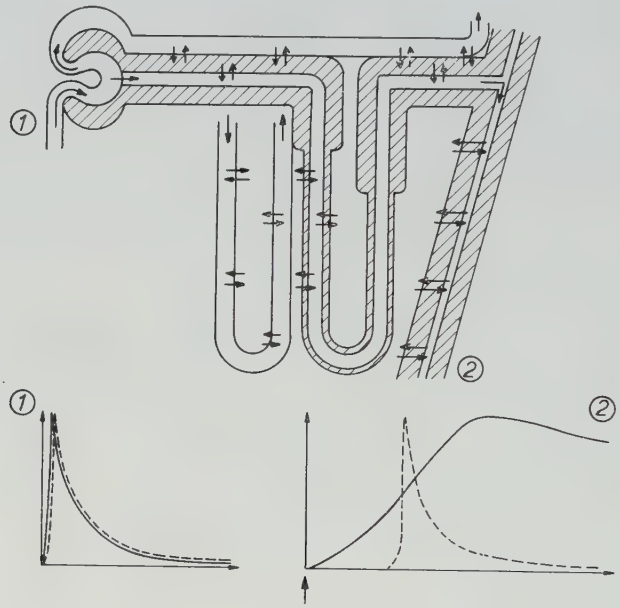

FIG. 27. — *Interprétation de la courbe d'apparition de l'eau tritiée dans l'urine à l'aide des propriétés du système d'échange d'eau par contre-courant.*

On a représenté un néphron dont l'anse de HENLE est accompagnée par une anse vasculaire. Les doubles flèches indiquent l'existence d'échanges d'eau à travers les diverses parois tubulaires et vasculaires.

La disposition en épingle à cheveux des anses vasculaires limite l'efficacité du renouvellement de l'eau par voie vasculaire, par suite du « court-circuit » des molécules d'eau tritiée.

Par contre, les échanges intervenant à travers les parois des canaux collecteurs jouent un rôle important dans le renouvellement de l'eau des régions profondes.

On a rappelé, en pointillé, l'apparition urinaire du signal glomérulaire (cf. fig. 2).

les échanges entre les molécules d'eau tritiée et les molécules non marquées des différents compartiments. Au contraire, l'organisation structurale des régions profondes du rein des Mammifères entraîne des modalités particulières du renouvellement de l'eau, qui se traduisent, comme nous le verrons plus loin, par un retard important dans la pénétration de l'eau tritiée dans la medulla et la papille.

Par contre, l'existence d'importants échanges d'eau par diffusion à travers les parois des canaux collecteurs pourrait constituer un facteur important du renouvellement de la masse d'eau des régions profondes du rein ; en effet, l'urine s'écoulant par les canaux

collecteurs en direction de la papille provient des structures corticales (tubules contournés distaux et portion corticale des canaux collecteurs) où les échanges par diffusion intervenus avec le compartiment cortical renouvelé lui assurent une concentration en eau tritiée identique à celle du cortex. Dans ces conditions, le renouvellement progressif de l'eau des régions profondes du rein s'effectuerait par échange avec l'eau de l'urine des canaux collecteurs, tandis qu'une fraction importante de l'eau non marquée des régions profondes serait ainsi éliminée dans l'urine.

Une telle hypothèse (résumée sur la figure 27) rendrait compte de l'observation, rapportée ci-dessus, que le maximum de concentration de l'eau tritiée dans l'urine intervient lorsqu'un volume constant d'urine s'est écoulée.

Cependant la vérification de cette hypothèse nécessite :

1° Que les parois des canaux collecteurs présentent pour l'eau, une perméabilité de diffusion suffisamment élevée pour qu'au cours de son passage dans les régions profondes — quel que soit le débit urinaire (donc la vitesse d'écoulement de l'urine dans les canaux collecteurs médullaires) — un équilibre de radioactivité spécifique s'établisse entre l'eau de l'urine présente dans les canaux collecteurs et l'eau des régions profondes du rein.

2° Qu'en l'absence d'un débit important dans les canaux collecteurs, c'est-à-dire dans des conditions d'oligurie, l'inefficacité du renouvellement de l'eau des régions profondes par voie vasculaire soit démontrée.

Nous allons examiner successivement les deux types d'arguments expérimentaux qui permettent la vérification de cette hypothèse.

II. — *ÉTUDE DE LA PERMÉABILITÉ A L'EAU DES CANAUX COLLECTEURS*

A. — Protocole expérimental.

Le protocole expérimental adopté pour étudier l'intensité des échanges d'eau entre l'urine des canaux collecteurs et les régions profondes du rein est identique à celui déjà décrit dans le cas du potassium et du sodium : chez des lapins en diurèse osmotique, on pratique une injection intraveineuse d'eau tritiée et on recueille en fonction du temps des échantillons de sang artériel (carotidien) et des échantillons d'urine (par fractions successives de 70 mg) provenant des deux reins. A un moment donné (2 à 3 mn après l'injection) on interrompt la circulation dans le rein gauche en serrant une ligature préparée à l'avance sur le pédicule rénal et on continue la collecte de l'urine du rein droit pendant quelques minutes. On prélève le rein droit et les deux reins sont alors plongés dans l'azote liquide ; des échantillons échelonnés du cortex à la papille sont prélevés et leur contenu en eau tritiée analysé, en même temps que celui des échantillons d'urine et de sang prélevés au cours de l'expérience.

B. — Résultats.

Le tableau XVII groupe les résultats obtenus dans trois expériences comportant le prélèvement successif du rein gauche puis du rein droit. On a porté dans ce tableau, comme pour le ^{42}K et le ^{24}Na (cf. chap. IV et V) les radioactivités,

rapportées au plasma et à l'urine recueillies simultanément, du cortex d'une part, et de la papille d'autre part, ainsi que le rapport des radioactivités urinaire et plasmatique.

TABLEAU XVII. — *Radioactivités relatives de l'eau tritiée dans le plasma, l'urine, et diverses régions du rein chez le Lapin en diurèse osmotique par le mannitol.*

Expérience du	Rein	Délai après l'injection mn	Radioactivités relatives				
			Urine / Plasma	Cortex / Plasma	Papille / Plasma	Cortex / Urine	Papille / Urine
27-2-1962	G	2	0,08	0,88	0,12	11,0	*1,58*
13-3-1962	G	2	0,11	0,93	0,11	8,2	*1,00*
19-3-1962	G	2,5	0,19	0,81	0,20	4,3	*1,07*
13-3-1962	D	6	—	—	—	0,95	*0,89*
27-2-1962	D	7	0,82	0,86	1,02	1,05	*1,24*
19-3-1962	D	11	1,28	0,84	1,34	0,75	*1,05*

On observe que :

1° La radioactivité mesurée dans l'urine, très inférieure pour les temps courts à la radioactivité plasmatique, tend à la rejoindre et même à la dépasser pour les temps plus longs (7 et 11 mn). Ces observations confirment les résultats de l'étude cinétique décrite plus haut.

2° Les modalités de renouvellement de l'eau dans le cortex et la papille sont très différentes : le rapport des radioactivités cortex/plasma est voisin de l'unité (0,86 $\pm$ 0,04) quel que soit le délai entre l'injection et le prélèvement, ce qui témoigne d'un renouvellement intense de l'eau tissulaire à partir de l'eau plasmatique (en effet, si l'on tient compte des concentrations respectives de l'eau dans le plasma et le tissu rénal, on peut considérer que les radioactivités spécifiques de l'eau sont identiques dans les deux milieux) ; au contraire le rapport de la radioactivité de la papille à celle du plasma évolue tout différemment : faible pour les temps courts, il augmente progressivement en fonction du temps pour atteindre et même dépasser l'unité pour les temps plus longs. On observe donc un retard important du renouvellement de l'eau des régions profondes du rein par rapport à celle du cortex. Des observations analogues ont été faites chez le chien en diurèse osmotique par WHITE et coll. (1961).

3° Le rapport de la concentration de l'eau tritiée de l'urine à celle de la papille, par contre, montre qu'*un équilibre entre l'eau de l'urine et l'eau de la papille s'établit même pour les temps les plus courts*, puisque aucune variation systématique de ce rapport n'intervient en fonction du temps (la moyenne du rapport papille/urine vaut 1,14 ± 0,24). Le fait que la valeur de ce rapport soit supérieure à l'unité, malgré la différence des concentrations relatives de l'eau dans l'urine et dans le tissu de la papille, résulte sans doute du fait que l'échantillon de papille prélevé s'étend toujours sur une certaine longueur le long de l'axe cortico-papillaire, et peut inclure un fragment de medulla interne (dont la continuité structurale avec la papille est d'ailleurs totale (cf. chap. III) ; or l'allure concentrique du renouvellement de l'eau dans les régions profondes du rein (dont nous étudierons les modalités au prochain paragraphe) provoque l'existence d'un gradient de concentration d'eau tritiée à l'intérieur même du fragment de papille et la valeur moyenne de la concentration d'eau tritiée mesurée est certainement supérieure à la concentration présente à la pointe de la papille.

C. — Discussion.

Les résultats présentés ci-dessus montrent que, si le renouvellement de l'eau dans les régions profondes du rein s'effectue relativement lentement (à cet égard, la comparaison de ces données avec celles du sodium, présentées sur le tableau XIV et discutées au chapitre V, fait apparaître un retard important du renouvellement de l'eau sur celui du sodium) l'équilibre de concentration de l'eau tritiée est manifeste entre l'urine et les régions profondes du rein, *ce qui témoigne de l'intensité des échanges par diffusion qui s'effectuent à travers les parois des canaux collecteurs.*

L'étude du comportement de l'eau tritiée dans le rein et l'urine après son administration intraveineuse au milieu d'une période d'interruption de la diurèse a d'ailleurs conduit Morel et coll. (1959) à des conclusions identiques ; celles-ci ont été ultérieurement remises en question par White et coll. (1961) qui observent chez le chien, une différence entre la concentration en eau tritiée de la papille rénale et celle de l'urine orsqu'ils effectuent une infusion d'eau tritiée au cours d'une interruption de la diurèse (la moyenne du rapport papille/urine dans leurs expériences vaut 1,85).

Cette divergence des résultats pourrait peut-être s'expliquer par des estimations erronées de l'espace mort des voies urinaires, très difficiles à effectuer, particulièrement au cours des épreuves de diurèse interrompue où le volume d'urine emmagasiné dans le bassinet peut fort bien varier d'une façon importante d'un animal à l'autre, et *a fortiori* d'une espèce à une autre. A cette cause d'erreur peut s'ajouter celle, signalées plus haut, de l'estimation de la concentration d'eau tritiée dans un fragment de papille qui peut s'étendre sur une certaine longueur. En tout état de cause, dans les expériences présentées ici, nous avons réduit au minimum les erreurs possibles dûes à l'espace mort des voies urinaires en prenant comme valeur de la concentration urinaire d'eau tritiée utilisée pour les calculs relatifs au rein gauche la moyenne des concentrations mesurée dans l'échantillon d'urine présent dans le cathéter au moment du prélèvement du rein et de celle mesurée dans l'échantillon d'urine du rein droit s'écoulant au même moment. De plus, ces expériences ont été conduites sans interruption préalable de la diurèse, c'est-à-dire sans les modifications d'écoulement dans les anses de Henle et les canaux collecteurs qui ne doivent pas manquer d'avoir certaines répercussions sur les modalités du renouvellement de l'eau dans les régions profondes.

Il apparaît donc, qu'au moins dans les conditions expérimentales adoptées ci-dessus (expériences réalisées chez le Lapin, en diurèse osmotique d'intensité modérée), l'équilibre de radioactivité spécifique entre l'eau de l'urine et l'eau des régions profondes du rein témoigne de l'existence d'intenses flux de diffusion d'eau à travers les parois des canaux collecteurs, ce qui indique que le rôle joué par les canaux collecteurs dans le renouvellement de l'eau des régions profondes est loin d'être négligeable.

L'étude des modalités du renouvellement de l'eau dans les régions profondes du rein d'animaux en oligurie de déshydratation confirme d'ailleurs cette interprétation.

III. — *MISE EN ÉVIDENCE CINÉTIQUE DE L'ÉCHANGE D'EAU PAR CONTRE-COURANT DANS LES RÉGIONS PROFONDES DU REIN*

Malgré la participation importante de l'urine des canaux collecteurs au renouvellement de l'eau dans les régions profondes du rein dans les conditions de diurèse osmotique, on a vu plus haut que ce renouvellement présente un retard important par rapport à celui du sodium : en effet, il faut 7 à 10 minutes pour que l'équilibre soit réalisé entre les radioactivités spécifiques de la papille et du plasma (cf. tableau XVII) au cours de la diurèse osmotique, alors que le renouvellement du sodium est accompli, dans les mêmes conditions en moins de deux minutes (cf. tableau XIV).

Au cours des expériences décrites ci-dessous, nous avons comparé les modalités de renouvellement de l'eau et du sodium des diverses régions du rein, dans des conditions d'oligurie de déshydratation, au cours desquelles le débit d'urine des canaux collecteurs est réduit à son minimum ; de façon à mettre en évidence l'efficacité relative des *vasa recta* dans le renouvellement de ces deux constituants ; comme nous le verrons au prochain paragraphe, nous avons associé à cette étude celle des modalités du renouvellement intrarénal du ^{42}K dans ces mêmes conditions.

A. — Protocole expérimental.

Les expériences ont été conduites dans les conditions suivantes : des Lapins mâles adultes ont été privés d'eau de boisson quarante-huit heures avant l'expérience. Après anesthésie au nembutal et préparation analogue à celle décrite au chapitre II, l'injection intraveineuse d'un mélange contenant ^{42}K, HTO, et ^{22}Na marque le début de l'expérience. Des échantillons de sang sont recueillis à la carotide en fonction du temps. Les deux reins sont prélevés, selon les expériences 1, 3, 5, 10, 20, 30 et 60 mn après l'injection du mélange d'indicateurs. Après congélation des reins dans l'azote liquide, on prélève des échantillons échelonnés du cortex à la papille, qui sont ensuite traités comme il a été dit plus haut. On détermine les concentrations respectives des trois isotopes présents dans les divers échantillons, ainsi que la concentration des électrolytes Na et K. Les résultats sont exprimés pour le ^{22}Na et le ^{42}K par la radioactivité spécifique de ces ions dans les divers échantillons (ipm/μEq) et pour l'eau tritiée par la concentration de l'indicateur par milligramme de poids frais.

B. — Autoradiographies.

Nous avons réalisé, chez deux animaux, des autoradiographies de rein de la façon suivante : après préparation habituelle, on a injecté rapidement dans la jugulaire, chez l'un des animaux un mélange de ^{24}Na (2 mCi) et de HTO (150 mCi) chez l'autre un mélange de ^{42}K (2 mCi) et de HTO (150 mCi) ; 5 mn après l'injection on prélève le rein gauche, immédiatement plongé dans l'azote liquide, tandis que le rein droit est prélevé 10 mn après l'injection. On a préparé ensuite une section plane de chaque rein, intéressant toutes les régions du rein, selon la technique de Pellerin (1957), qui permet d'éviter toute décongélation, donc toute possibilité de diffusion des indicateurs radioactifs.

Une première exposition a été réalisée en intercalant entre la face place préparée et le film (4) une feuille de papier d'aluminium d'épaisseur suffisante pour arrêter le rayonnement β du tritium. On a ainsi obtenu une image des répartitions du ^{24}Na ou du ^{42}K dans les diverses zones du rein. Un délai de 15 jours a ensuite été ménagé entre la première et la deuxième exposition, de façon à éliminer toute contamination possible par les isotopes ^{24}Na ou ^{42}K. Puis une deuxième exposition a été faite, en appliquant directement l'émulsion sensible du film contre la face plane, de façon à obtenir une image de la répartition de l'eau tritiée (les blocs ont été conservés au froid pendant toute la durée de l'expérience).

C. — Résultats.

Le tableau XVIII présente les résultats relatifs au renouvellement du sodium et de l'eau dans les diverses régions du rein ; ceux-ci sont de plus illustrés par les figures 28 et 29, où l'on a également porté les données relatives au renouvellement du potassium (Guinnebault, 1961).

1. Modalités du renouvellement du sodium intrarénal.

On peut voir que le renouvellement du sodium cortical se fait de façon quasi instantanée, puisque 1 minute après l'injection du ^{22}Na, l'équilibre de radioactivité spécifique entre cortex et plasma est déjà atteint ; ce délai est cependant trop court pour que le renouvellement du sodium dans les régions profondes soit réalisé. On constate que, 3 mn après l'injection, les zones médullaires montrent un renouvellement quasi complet, tandis que le sodium de la papille n'est encore que partiellement renouvelé. Le renouvellement est par contre complet dans l'ensemble de la pyramide rénale lorsque les reins sont prélevés 5 mn après l'injection de ^{22}Na.

La comparaison de la vitesse de renouvellement du sodium dans les régions profondes du rein en oligurie avec celle des zones homologues de reins prélevés en diurèse osmotique (cf. tableau XIV) montre une vitesse de renouvellement du sodium plus lente en oligurie.

(4) Kodirex monoface.

TABLEAU XVIII. — *Cinétique de renouvellement du sodium et de l'eau dans les diverses zones du rein chez des Lapins en oligurie de déshydratation.*

Expérience du	Délai après l'injection mn	RAS ^{22}Na Tissu / Plasma					Conc. HTO Tissu / Plasma				
		Cortex	Jonction C. M.	Medulla externe	Medulla interne	Papille	Cortex	Jonction C. M.	Medulla externe	Medulla interne	Papille
14-3-1960	1	1,01	0,73	0,52	0,11	0,05	1,02	0,91	0,19	0,02	0,04
29-3-1960	3	1,06	0,87	0,84	0,82	0,69	1,06	0,97	0,32	0,10	0,06
7-3-1960	5	0,95	—	1,06	1,09	1,00	0,98	—	0,65	0,18	0,12
8-3-1960	10	0,96	0,90	0,94	1,02	1,05	1,02	1,12	0,63	0,23	0,25
14-3-1960	20	0,85	0,91	1,05	1,01	0,92	0,96	0,94	0,76	0,47	0,43
28-3-1960	30	—	—	—	—	—	1,14	1,18	1,09	0,64	0,66
5-4-1960	60	—	—	—	—	—	0,97	0,96	0,96	0,87	0,80

Deux facteurs peuvent expliquer cette différence : d'une part le débit sanguin des régions profondes est fortement augmenté par la diurèse osmotique, comme il a été dit plus haut, d'autre part, l'existence du gradient intrarénal de concentration du sodium chez les animaux en oligurie (cf. chap. II) augmente dans des proportions importantes la quantité de sodium présente dans la medulla et la papille par rapport aux animaux en diurèse osmotique.

2. Modalités du renouvellement intrarénal de l'eau.

Néanmoins la différence de vitesse de renouvellement du sodium entre les deux états physiologiques étudiés (oligurie de déshydratation et diurèse osmotique au mannitol) reste faible par rapport à la différence observée dans le cas de l'eau.

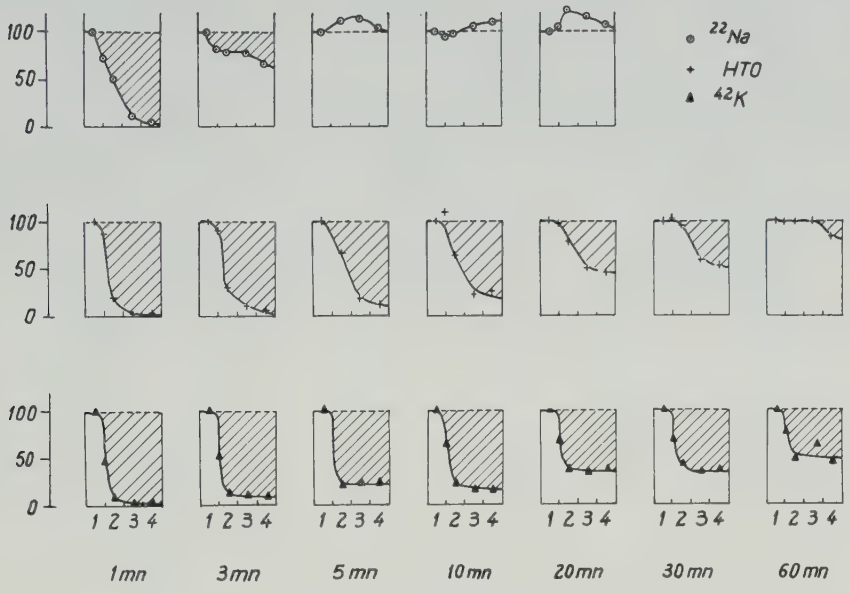

Fig. 28. — *Évolution, en fonction du temps, du renouvellement du sodium, de l'eau et du potassium dans diverses zones du rein chez des Lapins en oligurie de déshydratation.*

En abscisses : 1 : cortex ;
2 : medulla externe ;
3 : medulla interne ;
4 : papille.

En ordonnées : exprimées en p. 100 de celle du cortex :
⊙ : radioactivité spécifique du ^{22}Na dans les diverses zones ;
+ : concentration de l'eau tritiée ;
▲ : radioactivité spécifique du ^{42}K.

Les temps indiqués à la partie inférieure de la figure indiquent pour chaque série de courbes l'intervalle de temps ménagé entre l'injection des indicateurs et le prélèvement des reins.

On note le retard de renouvellement important que l'eau tritiée d'une part, et le ^{42}K d'autre part, présentent sur celui du Na.

(d'après Guinnebault, 1961.)

L'étude du tableau XIX, ainsi que de la figure 28 montre en effet que le retard de pénétration de l'eau tritiée dans les régions profondes est considérable en oligurie : en effet, alors que le renouvellement de l'eau du cortex s'effectue, là encore, immédiatement (équilibre des concentrations réalisé une minute après l'injection) la concentration de l'eau tritiée dans les régions profondes du rein n'augmente que très lentement en fonction du temps puisque, 3 mn après l'injection d'eau tritiée, les concentrations en eau tritiée — rapportées au plasma — sont de 0,06 pour la papille, 0,10 pour la medulla interne et 0,32 pour la medulla externe, tandis que la jonction corticomédullaire montre un renouvellement à peu près complet (0,97). On constate d'ailleurs que ce renouvellement procède d'une

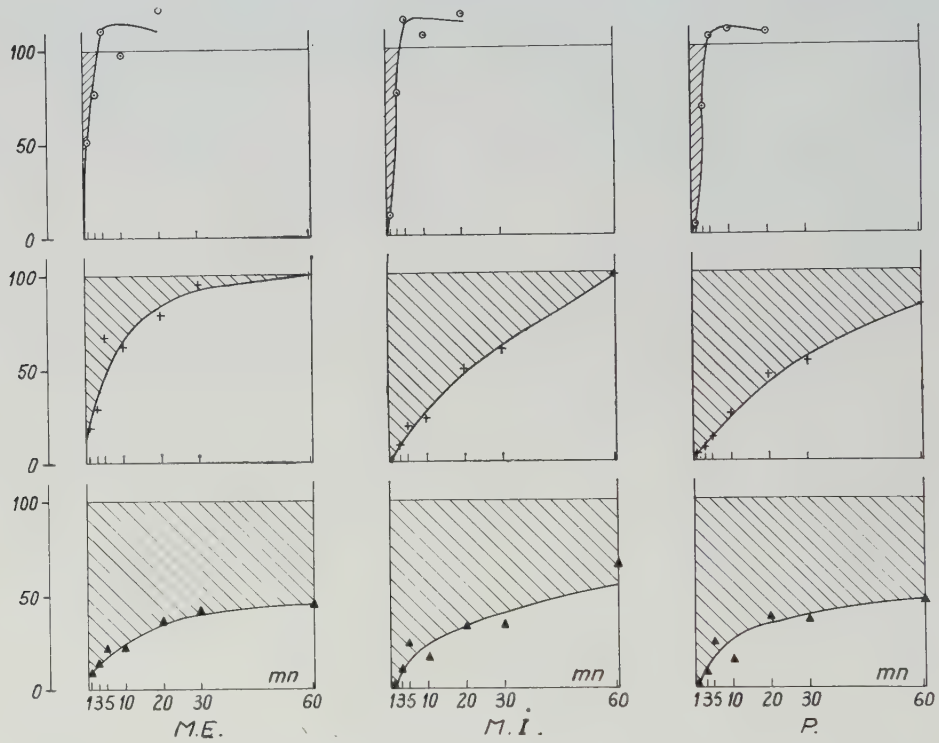

Fig. 29. — *Évolution du renouvellement du sodium, de l'eau et du potassium, dans diverses zones du rein chez les Lapins en oligurie de déshydratation.*

En abscisses : temps en mn ;

En ordonnées : exprimées en p. 100 de la valeur homologue du cortex :

⊙ : radioactivité spécifique du ^{22}Na ;
\+ : concentration de l'HTO ;
▲ : radioactivité spécifique du ^{42}K.

M.E. : medulla externe ;
M.I. : medulla interne ;
P : papille.

On constate que le renouvellement concentrique de l'eau tritiée s'oppose à celui du ^{42}K, qui ne présente pas de variation systématique dans les diverses zones considérées.

(d'après Guinnebault, 1961.)

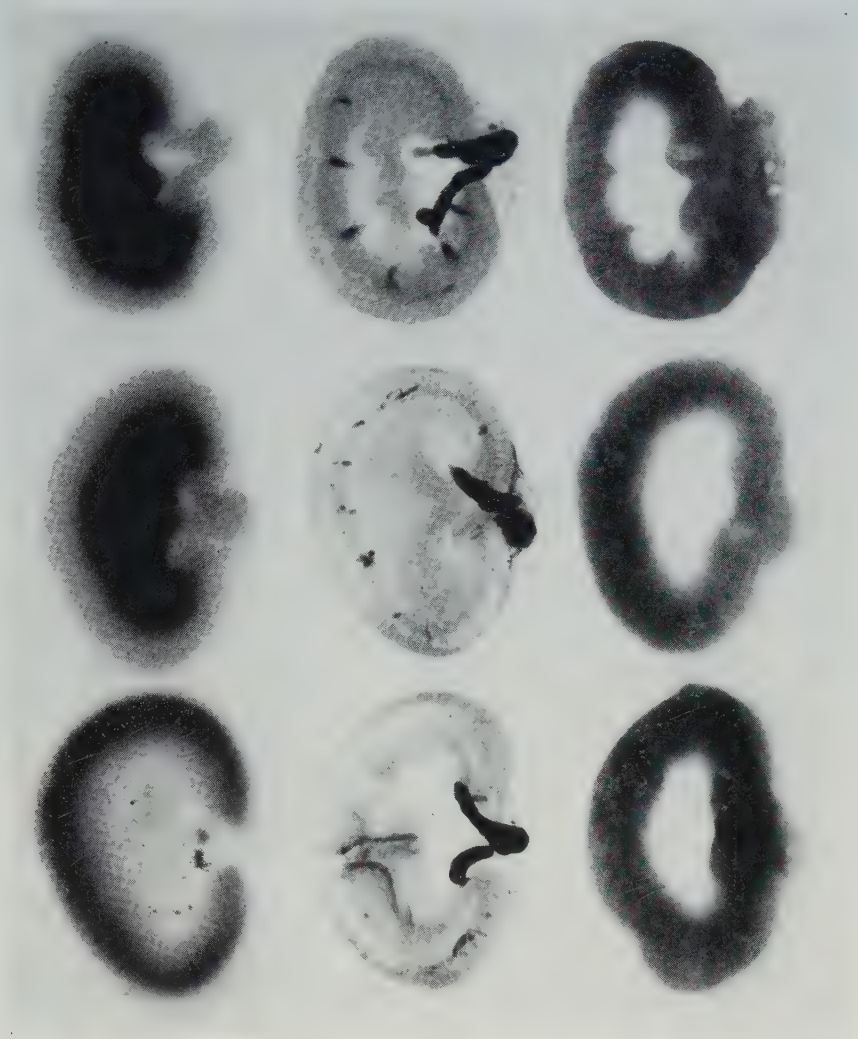

FIG. 30. — *Autoradiographies réalisées après injection simultanée de deux indicateurs nucléaires chez des lapins en oligurie.*

1re *rangée* : rein gauche prélevé chez un lapin 5 mn après l'injection d'un mélange de ^{24}Na et d'HTO.

Au milieu : photographie de la section ayant servi aux deux expositions réalisées ;

A gauche : autoradiographie montrant la distribution intrarénale du ^{24}Na (exposition 5 h, écran d'aluminium) ;

A droite : autoradiographie montrant la distribution intrarénale de l'HTO (exposition effectuée 15 j plus tard, sans écran d'aluminium [5 j]).

2e *rangée* : Rein droit prélevé, chez le même animal, 10 mn après l'injection du mélange d'indicateurs.

3e *rangée* : rein droit prélevé chez un lapin 10 mn après l'injection d'un mélange de ^{42}K et d'HTO.

Au milieu : photographie de la section ayant servi aux deux expositions réalisées ;

A gauche : autoradiographie montrant la distribution intrarénale du ^{42}K (exposition 30 mn, écran d'aluminium);

A droite : autoradiographie montrant la distribution intrarénale de l'eau tritiée (exposition effectuée 15 j plus tard, sans écran d'aluminium [5 j]).

(d'après GUINNEBAULT, 1961.)

manière concentrique : le renouvellement intéresse tout d'abord la jonction cortico-médullaire, puis la medulla externe, tandis que l'eau tritiée gagne progressivement les régions plus profondes (medulla interne puis papille). Cette allure concentrique du renouvellement est illustrée par la figure 29 où nous avons porté, pour les diverses zones du rein : medulla externe, medulla interne et papille, l'évolution de la concentration en eau tritiée (rapportée à celle du cortex) ; on voit que la zone hachurée (qui représente la quantité restant à renouveler pour atteindre l'équilibre avec le cortex) augmente progressivement lorsqu'on passe de la medulla externe à la papille. Ainsi le retard de la distribution de l'eau tritiée sur le sodium, déjà apparente en diurèse osmotique (cf. plus haut) est encore beaucoup plus considérable en oligurie. La différence de comportement de l'eau et du sodium apparaît d'ailleurs sur les autoradiographies présentées sur la figure 30.

La partie supérieure de la figure montre la différence de répartition du ^{24}Na à gauche, et de l'eau tritiée à droite, sur la tranche de rein dont la photographie est représentée au milieu (rein prélevé 5 mn après l'injection intraveineuse du mélange). Le renouvellement complet du sodium intrarénal se traduit par le noircissement plus intense observé dans les régions profondes par rapport au cortex ; en effet, la radioactivité spécifique étant homogène dans toutes les zones du rein, cette autoradiographie visualise le gradient de concentration du sodium entre le cortex et la pointe de la papille (Krakusin, 1955) ; au contraire l'autoradiographie de droite montre une image exactement inverse : l'eau du cortex est renouvelée, comme l'indique le noircissement observé à ce niveau, de même que celui des deux veines rénales intéressées par la section du rein (voir photographie), au contraire, dans les régions profondes, le retard de renouvellement de l'eau se traduit par l'absence de noircissement. La partie médiane de la figure montre les images homologues réalisées sur le deuxième rein de l'animal, prélevé 10 mn après l'injection. On voit que, tandis que le gradient intrarénal de sodium est toujours marqué, le noircissement dû à l'eau tritiée intéresse une partie de la medulla externe, tandis que les zones plus profondes échappent encore au renouvellement.

Le renouvellement des régions profondes du rein présente certainement un caractère singulier dans l'organisme ; nous avons vu au début de ce chapitre que la distribution de l'eau tritiée dans les divers compartiments hydriques de l'organisme est à peu complète 20 mn après son injection intraveineuse (Morel et coll., 1957) ; or à ce moment, le rapport des radioactivités papille/plasma vaut seulement 0,25 et l'équilibre complet n'est réalisé que pour des temps supérieurs à 60 mn.

3. Discussion.

Ces observations confirment les résultats obtenus chez le Hamster en oligurie (Morel et coll., 1960) qui ont constitué la première mise en évidence cinétique de l'existence de l'échange d'eau par contre-courant dans les régions profondes du rein.

En effet, les résultats rapportés ci-dessus s'expliquent parfaitement si l'on admet que les parois des anses vasculaires et urinaires susceptibles d'amener l'eau tritiée dans les régions profondes du rein présentent une perméabilité de diffusion plus grande pour l'eau que pour les électrolytes. Dans ces conditions en effet, les échanges intenses intervenant entre la lumière et le milieu avoisinant provoquent la réduction progressive de la quantité d'eau tritiée présente dans la lumière des branches descendantes des *vasa recta* et des anses de HENLE, tandis que les premières zones traversées par ces anses (jonction cortico-médullaire, puis medulla externe) voient leur contenuen eau se renouveler progressivement en fonction du débit des anses vasculaires et urinaires ; par contre les mêmes échanges s'effectuant le long des branches ascendantes (au moins pour les *vasa recta*, puisque les branches ascendantes des anses de HENLE sont relativement imperméables à l'eau) confinent l'eau non marquée dans les régions profondes du rein. Il se produit donc, à la faveur de ces échanges, un véritable « court-circuit » des molécules d'eau tritiée entre les branches descendantes et ascendantes des anses vasculaires, favorisé par le débit relativement faible de ces anses et l'existence probable d'un flux net de diffusion hors des branches descendantes qui limite encore la probabilité des molécules d'eau tritiée d'atteindre les régions profondes. Progressivement, cependant, le renouvellement de l'eau atteint des zones de plus en plus profondes.

Il convient de remarquer dans ces conditions que le sang veineux rénal provenant des régions profondes ne présente pas une concentration en eau tritiée analogue à celle des régions profondes du rein, mais présente au contraire un équilibre de concentration avec le sang artériel entrant dans les *vasa recta*. D'ailleurs, l'identité des concentrations d'eau tritiée dans le sang artériel et dans le sang veineux rénal milite en faveur de cette hypothèse.

Cette interprétation est confirmée par les observations de LASSEN et coll. (1961) qui observent un retard important de pénétration dans les régions profondes du rein lorsqu'ils injectent chez les rats en oligurie une substance très diffusible (Kr^{85}).

En tous cas, l'étude cinétique présentée ci-dessus démontre la relative inefficacité du système vasculaire des régions profondes du rein dans le renouvellement de l'eau des régions profondes, et constitue un argument en faveur de l'importance du rôle joué par le débit d'urine dans les canaux collecteurs dans le renouvellement de l'eau des régions profondes du rein. L'augmentation du débit dans les *vasa recta* observé au cours de la diurèse osmotique contribue certainement à l'accélération du renouvellement de l'eau observée dans ces conditions ; cependant la perméabilité de diffusion des parois vasculaires d'une part et la structure des anses vasculaires d'autre part restent, même si le débit vasculaire est plus important, un obstacle à la pénétration de l'eau marquée dans les régions profondes du rein.

Dans des conditions de polyurie osmotique, d'ailleurs, l'interruption de la diurèse (MOREL et coll., 1959) entraîne un retard important dans le renouvellement de l'eau des régions profondes du rein, bien que les conditions hémodynamiques évaluées par la pénétration des hématies marquées au ^{32}P ou de la sérum-albumine marquée par ^{131}I ne révèlent aucune diminution du débit circulatoire dans la medulla et la papille du rein expérimental par rapport au rein témoin contralatéral.

IV. — *COMPARAISON DU COMPORTEMENT INTRARÉNAL DU ^{42}K ET DE L'EAU TRITIÉE*

Nous avons vu, au chapitre IV, que la vitesse de renouvellement du potassium s'effectue dans les régions profondes du rein, beaucoup plus lentement qu'au niveau du cortex, et cette différence de comportement nous a permis de préciser la localisation corticale du compartiment cellulaire précurseur du potassium urinaire. De même, l'étude, relatée ci-dessus, du renouvellement de l'eau dans les diverses zones du rein fait apparaître un retard important de la pénétration de l'eau tritiée dans les régions profondes, preuve de l'efficacité du système d'échange d'eau par contre-courant constitué par les anses vasculaires et urinaires. On peut donc se demander si le ^{42}K injecté ne subirait pas, lui aussi, les effets du système d'échange par contre-courant et si la lenteur du renouvellement du potassium des cellules de la medulla et de la papille ne résulterait pas du retard de pénétration du ^{42}K dans le milieu interstitiel des régions profondes du rein.

Nous avons abordé l'étude de ce problème en comparant, chez des animaux placés soit en oligurie soit en diurèse osmotique, les modalités d'apparition dans les régions profondes du rein, de ^{42}K et d'HTO injectés simultanément.

Les résultats de cette étude, rapportés en détail ailleurs (GUINNEBAULT, 1961), sont groupés dans les figures 28, 29, 30, et 31.

A. — Cinétique de renouvellement du potassium chez les animaux en oligurie.

L'étude cinétique du renouvellement du potassium chez les animaux en oligurie fait apparaître une première différence manifeste entre le comportement du ^{42}K et celui de l'eau tritiée.

En effet, contrastant avec l'allure concentrique du renouvellement de l'eau tritiée, décrit ci-dessus, on observe que les modalités du renouvellement du ^{42}K sont très comparables dans la medulla et la papille du rein. Tout d'abord, comme on peut le voir sur la figure 29, le ^{42}K est présent dans les régions profondes du rein (medulla interne et papille) au bout de temps très courts (3 mn et même 1 mn après l'injection) à un moment où l'eau tritiée n'a pas encore atteint les régions les plus profondes.

On observe de plus, sur la figure 28, une brusque diminution de la radioactivité spécifique du potassium au niveau de la jonction cortico-médullaire, qui persiste pour les temps les plus longs, alors que le front de concentration de l'eau tritiée s'estompe beaucoup plus rapidement. Par contre, la radioactivité spécifique du potassium des régions profondes croît lentement en fonction du temps, sans que l'on puisse mettre en évidence une différence entre medulla externe, medulla interne et papille, ce qui se traduit sur la figure 29 par une série de plateaux s'élevant progressivement sans atteindre, même au bout de 60 mn, la valeur de la radioactivité spécifique du potassium cortical.

La radioactivité spécifique du potassium plasmatique n'a pas pu être mesurée

avec précision dans ces expériences (à cause de la présence de ^{22}Na) cependant, dans trois expériences, où un mélange de ^{42}K et HTO seuls ont été injectés, on a constaté (cf. chap. V), que la radioactivité spécifique du potassium cortical dépasse nettement celle du potassium plasmatique, tandis que l'équilibre de radioactivité spécifique entre potassium des régions profondes et potassium plasmatique n'est pas encore atteint 5 mn après l'injection (RAS papille /RAS plasma = 0,72). Cet équilibre est par contre réalisé au bout de 30 mn.

L'examen des autoradiographies présentées sur la figure 30 (partie inférieure), confirme la différence de comportement entre le ^{42}K et l'eau tritiée. On voit en effet que, 10 mn après l'injection de ^{42}K, le noircissement dû au ^{42}K reste exclusivement localisé au cortex (on note au voisinage de la papille un cristal d'urine dont la radioactivité tranche avec celle des régions profondes) ; au contraire le renouvellement de l'eau tritiée au bout de ce laps de temps intéresse, non seulement le cortex, mais une partie de la medulla externe.

L'étude cinétique comparée du renouvellement du ^{42}K et de l'eau tritiée dans les régions profondes de reins d'animaux en oligurie met en évidence des différences de comportement *qui permettent d'exclure que la vitesse de renouvellement du potassium des régions profondes du rein soit limitée par les processus de diffusion du potassium le long des boucles vasculaires et urinaires.* En effet :

a) Dès les premières minutes qui suivent l'injection, on trouve jusque dans la papille une certaine quantité de ^{42}K, ce qui indique que, comme le ^{22}Na, le ^{42}K injecté peut atteindre les régions les plus profondes du rein.

b) L'évolution de la radioactivité spécifique du potassium est homogène dans l'ensemble de la pyramide rénale et ne présente pas l'allure concentrique caractéristique que l'on observe dans le cas de l'eau.

Nous sommes donc amenés à conclure que c'est *la perméabilité des cellules qui limite la vitesse de renouvellement du potassium dans les régions profondes du rein.* Cette faible perméabilité contraste avec la perméabilité très élevée des cellules corticales, sans que l'on puisse, pour le moment, trouver une signification à ce phénomène.

B. — Animaux en diurèse osmotique.

L'étude des modalités du renouvellement de l'eau tritiée et du potassium dans la pyramide rénale d'animaux en diurèse osmotique confirme la différence de comportement de ces deux substances. Nous avons porté sur la figure 31 les résultats relatifs aux renouvellements respectifs de l'eau et du potassium dans les diverses régions de reins prélevés 5 et 10 minutes après l'injection d'un mélange HTO + ^{42}K à des animaux en oligurie de déshydratation d'une part, et en diurèse osmotique d'autre part.

On constate, comme il a été précisé plus haut, l'augmentation importante de la vitesse de renouvellement de l'eau dans les régions profondes chez les animaux en diurèse osmotique. Cette accélération résulte, nous l'avons dit, de la modification de débit dans les canaux collecteurs d'une part, mais également dans les

anses vasculaires et urinaires qui irriguent la medulla et la papille. Or, si l'augmentation de débit dans les canaux collecteurs ne doit pas contribuer à l'accélération du renouvellement du potassium de ces régions, puisque (cf. chap. IV) les parois des canaux collecteurs sont imperméables à la diffusion du potassium, l'augmentation du débit dans les *vasa recta* et les anses de Henle devrait, si l'existence d'échanges par contre-courant limitait la vitesse de renouvellement du

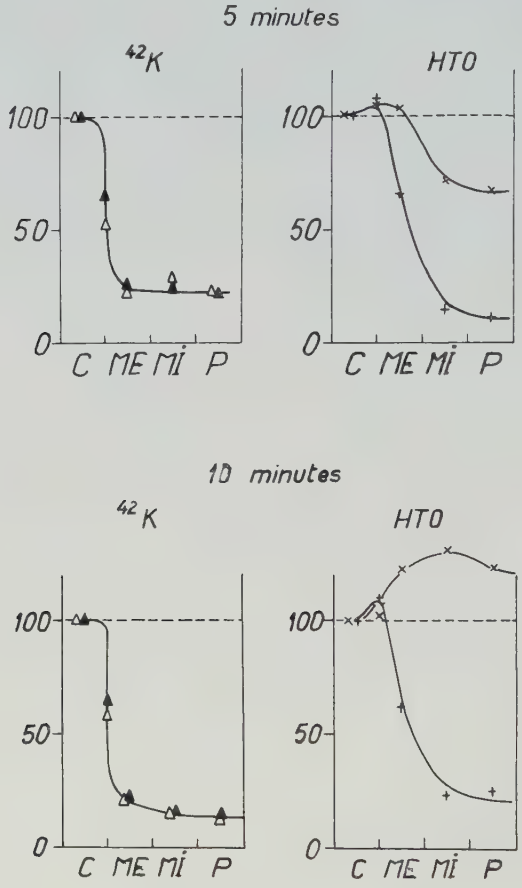

FIG. 31.

potassium dans les régions profondes, provoquer une augmentation de la vitesse de renouvellement. On constate qu'il n'en est rien et que le renouvellement du potassium dans la medulla et la papille chez les animaux en diurèse osmotique est strictement comparable à celui des animaux en oligurie de déshydratation. Ce dernier résultat exclut que l'existence d'un système d'échange par contre-courant soit responsable du retard de renouvellement du potassium des régions profondes du rein. Il confirme donc l'hypothèse que c'est la perméabilité aux ions K^+ des cellules de la medulla et de la papille qui limite les échanges de potassium entre plasma et compartiment cellulaire de la medulla et de la papille.

CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons tenté de dégager, à partir de l'étude cinétique du comportement rénal d'un certain nombre « d'indicateurs », quelques caractéristiques des modalités de l'excrétion rénale de l'eau et des électrolytes.

Dans un organe de structure complexe comme le rein, où coexistent en parallèle de deux « circuits hydrodynamiques », un circuit « rapide » vasculaire, dont le temps de transit moyen est de l'ordre de quelques secondes, et un circuit « lent » constitué par les tubules urinaires et caractérisé, dans les conditions expérimentales adoptées, par un temps de transit de l'ordre de 3 mn, l'étude des modalités d'apparition dans le sang veineux rénal et dans l'urine de divers indicateurs introduits dans la circulation générale, et la comparaison de leur comportement avec des indicateurs « vasculaires » et « glomérulaires » permet de préciser certains des mécanismes qui président à l'excrétion rénale de ces substances.

Ainsi, dans le cas du potassium, nous avons montré que l'étude cinétique de la radioactivité spécifique du potassium dans le sang artériel, le sang veineux rénal, l'urine, ainsi que dans les divers compartiments du rein permet d'affirmer l'origine cellulaire du potassium excrété dans l'urine et de préciser certains caractères de ce compartiment cellulaire précurseur du potassium urinaire. Sa localisation dans le cortex rénal exclut que les structures tubulaires présentes dans la medulla du rein (canaux collecteurs médullaires ou anses de Henle) jouent un rôle important dans les processus d'excrétion du potassium. A l'intérieur du cortex rénal par contre, l'ensemble des structures tubulaires (tubules contournés proximaux et distaux, canaux collecteurs corticaux) présente un renouvellement *rapide et homogène* qui ne permet pas d'assigner un rôle secrétoire à tel ou tel segment, mais suggère plutôt que d'importants échanges s'effectuent tout le long des tubules contournés proximaux et distaux entre le potassium de l'urine intratubulaire et celui des cellules tubulaires. Quant aux échanges entre le potassium intracellulaire et le potassium extracellulaire, ils sont si intenses, que leur taux apparent, mesuré à l'aide du ^{42}K, semble limité par le débit de potassium entrant dans le rein par voie circulatoire. Cette interprétation est confirmée par les expériences réalisées au cours d'hyperkaliémie.

Une étude analogue, effectuée à l'aide du radiosodium, n'a pas permis de mettre en évidence un compartiment cellulaire de sodium interposé entre le plasma et l'urine ; par contre, la précession manifeste du radiosodium sur les indicateurs glomérulaires injectés simultanément témoigne de l'existence d'une zone des néphrons perméable au radiosodium. La localisation le long des néphrons de

tels échanges de sodium entre le milieu interstitiel et l'urine intratubulaire a été précisée par l'injection de radiosodium au cours d'expériences de « diurèse interrompue ». Les résultats obtenus montrent que les segments les plus distaux du néphron, y compris la zone distale de réabsorption du sodium (dont les parois sont hautement perméables au potassium) ne laissent pas diffuser dans la lumière tubulaire le sodium du milieu interstitiel ; par contre, on constate que la limite distale de la zone perméable au sodium coïncide exactement avec la limite proximale du segment où s'effectue la réabsorption du sodium. Si on admet, en accord avec de nombreux auteurs, que ce segment correspond aux tubules contournés distaux et pourrait s'étendre jusqu'au segment large ascendant des anses de HENLE, on en déduit que la zone perméable au sodium serait localisée au *segment grêle* des anses de HENLE. Une telle propriété de la branche descendante des anses de HENLE a d'ailleurs été invoquée pour expliquer la constitution et le maintien du gradient de concentration du sodium que l'on observe dans les régions profondes du rein.

Enfin, le comportement rénal de l'eau tritiée présente des caractères singuliers qui contrastent avec celui du radiopotassium ou du radiosodium.

L'évolution de la concentration de l'eau tritiée dans l'urine, après son injection intraveineuse, montre bien une certaine précession sur l'indicateur glomérulaire injecté simultanément, ce qui traduit l'existence d'échanges transtubulaires d'eau, mais l'augmentation de sa concentration s'effectue alors d'une manière très progressive, et la concentration maximale d'eau tritiée dans l'urine est atteinte au bout d'un délai variant en raison inverse du débit urinaire.

Cette observation nous a suggéré que des échanges d'eau entre l'urine des canaux collecteurs et les régions profondes du rein peuvent jouer un rôle déterminant dans le renouvellement de l'eau dans la medulla et la papille du rein. En effet, du fait de leur structure en épingle à cheveux, les anses vasculaires ne peuvent assurer un renouvellement efficace de l'eau, si elles sont le siège d'un échange d'eau par contre-courant qui freine la pénétration de l'eau tritiée le long de l'axe corticopapillaire. Nous avons confirmé cette hypothèse en étudiant les modalités du renouvellement de l'eau tritiée dans les régions profondes du rein, et en les comparant à celles du radiosodium et du radiopotassium.

On constate chez les animaux en oligurie de déshydratation un retard très important du renouvellement de l'eau des régions profondes du rein par rapport à celui du sodium, ce qui démontre l'existence du système d'échange d'eau par contre-courant, constitué par les anses vasculaires, et dont la coexistence avec le système de « multiplication de concentration par contre-courant » assure l'établissement et le maintien du gradient intrarénal de pression osmotique responsable des propriétés de concentration de l'urine qui caractérisent le rein des Mammifères.

Au cours de la diurèse osmotique par le mannitol, l'accélération du renouvellement de l'eau dans les régions profondes du rein est sans commune mesure avec celle du sodium, ce qui exclut que des facteurs vasculaires soient, à eux seuls, responsables de ces modifications. D'ailleurs, la comparaison, dans ces condi-

tions, de la concentration de l'eau tritiée dans l'urine et dans les diverses zones du rein montre que, contrairement à ce qui se passe dans le cas du potassium, le « compartiment » précurseur de l'eau urinaire est située dans les régions profondes du rein, comme l'indique l'existence d'intenses échanges d'eau à travers les parois des canaux collecteurs. L'augmentation du débit dans les canaux collecteurs constitue donc une source non négligeable du renouvellement de l'eau dans les régions profondes.

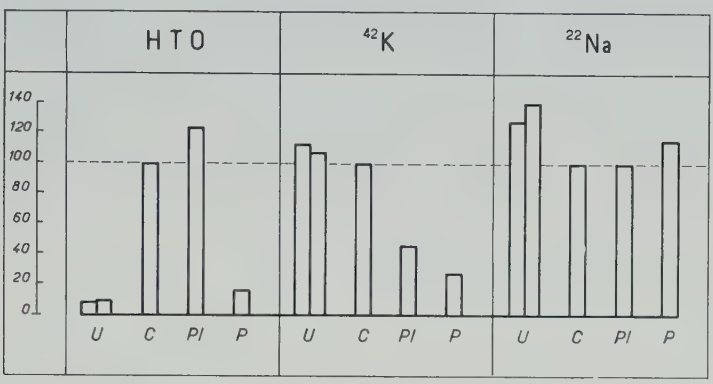

FIG. 32. — *Répartition dans le plasma artériel, l'urine, le cortex et la papille de divers indicateurs injectés simultanément par voie intraveineuse.*

On compare la radioactivité spécifique du ^{42}K, du ^{22}Na et la concentration de l'eau tritiée dans des échantillons d'urine (U), de cortex rénal (C), de plasma artériel (Pl) et de papille rénale (P) prélevés simultanément 3 mn après leur administration intraveineuse.

On remarque l'équilibre réalisé, dans le cas du K entre le cortex et l'urine, dans le cas de l'eau tritiée entre la papille et l'urine.

On a représenté la concentration des divers indicateurs dans l'urine du rein droit (*à droite*) et dans celle du rein gauche (*à gauche*) prélevées en même temps que le rein gauche dont le cortex et la papille ont été analysés.

(expérience du 19-3-1962.)

La figure 32 illustre et résume la différence de comportement entre le ^{42}K, le ^{22}Na et l'HTO au cours de leur passage rénal. On a porté en effet les concentrations respectives de ces indicateurs dans l'urine, le plasma, le cortex et la papille prélevés simultanément 3 mn après l'injection intraveineuse rapide de ces trois indicateurs. On constate l'équilibre de radioactivité spécifique entre le potassium urinaire et le potassium du cortex rénal, tandis que le plasma artériel d'une part, et la papille d'autre part, évoluent de façon différente et ne peuvent donc être considérés comme des précurseurs du potassium urinaire ; au contraire, dans le cas de l'eau tritiée, cortex et plasma artériel montrent des concentrations voisines, tandis que l'équilibre entre l'urine et la papille est réalisé, à un niveau compris entre 10 et 20 p. 100 de la concentration de l'eau tritiée dans le cortex ; le renouvellement homogène du radiosodium, dans ces conditions, exclut que des facteurs vasculaires soient, à eux seuls, responsables de la basse concentration de l'HTO et du ^{42}K dans les régions profondes du rein.

Cette étude nous a donc permis, par l'étude cinétique du comportement, au cours de leur passage à travers le rein, d'indicateurs spécifiques, de mettre en évidence les modalités très diverses de fonctionnement rénal, en ce qui concerne les diverses substances étudiées. Certes, il peut paraître déconcertant de constater que, parmi les substances qui franchissent ensemble, à un moment donné, le filtre glomérulaire, bien peu d'entre elles effectuent ensemble le trajet tubulaire ; les quelques exemples étudiés ci-dessus montrent combien sont importants, tout le long des néphrons, les échanges entre milieu intratubulaire, milieu extracellulaire et milieu intracellulaire ; ils montrent également l'importance de la structure du rein dans la réalisation de certains processus d'excrétion ; ils témoignent en somme des moyens très divers mis en œuvre par cet organe complexe qu'est le rein, pour assurer son rôle dans l'homéostasie.

RÉSUMÉ

L'utilisation des indicateurs nucléaires permet depuis quelques années l'étude cinétique de la distribution dans l'organisme des substances telles que le sodium, le potassium, l'eau et, d'une façon générale, de toute substance marquée correspondant, soit à un constituant normal de l'organisme, soit à une substance pharmacologique.

Nous avons, dans ce travail, étudié le comportement rénal de trois constituants de l'organisme, l'eau, le sodium et le potassium, dont le rein assure, de façon primordiale, la régulation.

Les expériences ont été réalisées chez le Lapin et ont comporté une étude cinétique de la répartition du radiosodium, du radiopotassium et de l'eau tritiée dans le sang artériel, dans le sang veineux rénal et dans l'urine émise au cours de la diurèse osmotique par le mannitol ; on a également analysé la distribution de ces indicateurs dans les diverses régions des reins prélevés à des temps variables après l'injection intraveineuse des indicateurs. De plus, on a comparé les modalités d'apparition des indicateurs radioactifs dans l'urine à celles d'indicateurs glomérulaires injectés simultanément (créatinine, inuline ou $^{33}S_2O_3Na_2$). Ces dernières expériences ont tantôt été réalisées dans les conditions de flux urinaire libre, et ont tantôt été associées à l'épreuve de diurèse interrompue, ce qui a permis une localisation relative du lieu où s'effectuent les échanges entre milieu interstitiel et urinaire, dans le cas de ces divers constituants de l'urine.

Dans le cas du potassium, la radioactivité spécifique de cet ion est à tout instant identique dans l'urine et dans le cortex rénal, et contraste avec celle mesurée simultanément dans le plasma artériel, ainsi que dans les régions profondes du rein. Ce résultat indique que le potassium excrété dans l'urine a pour précurseur immédiat le potassium d'un compartiment cellulaire, localisé dans le cortex. Le caractère homogène du renouvellement du potassium dans l'ensemble des structures corticales exclut une localisation plus précise du lieu de sécrétion tubulaire. De plus, l'intensité des échanges entre potassium cellulaire et potassium inters-

titiel est telle que leur taux apparent semble limité par le débit de potassium délivré au rein par voie circulatoire.

Les modalités d'apparition du radiosodium dans l'urine font apparaître une précession manifeste de cet ion sur l'indicateur glomérulaire injecté simultanément, tandis que l'étude de la distribution du radiosodium, tant dans le sang veineux rénal que dans les diverses zones du rein montre qu'aucun compartiment cellulaire important ne pourrait jouer un rôle analogue à celui du compartiment cellulaire cortical de potassium. Dans ces conditions, la précession du radiosodium sur les indicateurs glomérulaires témoigne de l'existence d'une zone de néphrons perméable au radiosodium. Les expériences réalisées au cours de l'épreuve de diurèse interrompue permettent de localiser cette zone perméable au sodium par rapport à la zone distale de réabsorption active de cet ion. Les résultats suggèrent qu'il pourrait s'agir du segment grêle des anses de HENLE.

Enfin, le comportement rénal de l'eau tritiée présente des caractères singuliers, qui sont indiscutablement liés à la structure très particulière des régions profondes du rein (medulla et papille) ; ces caractères constituent des arguments cinétiques en faveur de l'intervention du système de « multiplication de concentration par contre-courant » ainsi que du système « d'échange d'eau par contre-courant », qui assurent à eux deux l'élaboration par le rein d'une urine de pression osmotique supérieure à celle du plasma. On constate en effet que, contrairement à ce qui se passe pour le sodium et le potassium, les parois des régions les plus distales des néphrons — canaux collecteurs médullaires — présentent une haute perméabilité par l'eau, tandis que, du fait de la structure des anses vasculaires et urinaires, le renouvellement de l'eau dans les régions profondes ne s'effectue qu'avec un très grand retard. Le rôle de l'urine qui parcourt les canaux collecteurs apparaît donc déterminant dans les modalités du renouvellement de l'eau de la medulla et de la papille du rein ; on constate, de fait, que ce renouvellement est beaucoup plus rapide au cours de la diurèse osmotique par le mannitol — qui a pour effet d'augmenter considérablement le débit d'eau dans les canaux collecteurs médullaires — qu'au cours des états d'oligurie de déshydratation, où ce débit est minimum. Par contre, la polyurie osmotique ne modifie pas les modalités du renouvellement du potassium de la medulla et de la papille, dont la lenteur ne peut donc pas être attribuée à l'existence d'un échange de potassium par contre-courant dans le système des anses vasculaires et urinaires, mais résulte sans doute de la faible perméabilité intrinsèque des membranes cellulaires constituant les structures de la medulla et de la papille.

SUMMARY

In the work presented above, we have tried to determine, by a kinetic study of the behaviour of several tracers through the kidney, some of the features of the excretion of water and electrolytes by this organ. Experiments were performed on rabbits, in which the kinetics of the repartition of radiosodium, radio-

potassium, and tritiated water have been studied in arterial blood, renal venous blood and urine samples collected during mannitol diuresis. The distribution of these tracers, injected intravenously, has also been analysed in the tissues of the different zones of kidneys removed at various intervals. Moreover, the appearance of these tracers in the urine has been compared with the appearance of glomerular substances (creatinin, inulin or $^{35}S_2O_3Na_2$) injected simultaneously. All these injections were given, either under normal conditions (free flow), or in the midperiod of a 6 minutes' ureteral occlusion (stop-flow) after which successive samples of urine were collected.

In the case of radiopotassium, the specific radioactivity of this ion was always found to be identical in the urine and in the renal cortex, while it differed markedly from that measured, at the same time, in the arterial blood as well as in the deep zones of the kidney. The results indicate that urinary potassium derives from a cellular compartment, located in the renal cortex. Analysis of the data shows that the renewal of potassium appears to be homogeneous in all the different structures of the cortex ; thus, a more precise localization of the site of tubular secretion of potassium has not been possible. Exchange between cellular and interstitial potassium is so rapid that the apparent turn-over rate of cellular potassium seems to be limited by the amount of potassium delivered to the kidney by the renal artery.

Radiosodium appears in the urine much earlier than does the glomerular indicator simultaneously injected. The specific radioactivity of sodium becomes, within a few minutes, identical in the urine and in the arterial blood as well as in the different zones of the kidney. No cellular compartment of sodium has been found to play a role similar to that played by the cellular compartment of potassium in the renal cortex. The early appearance of radiosodium thus indicates the existence of a sodium-permeable segment of the nephrons. Injection of radiosodium during stop-flow experiments allows localization of this sodium-permeable segment relative to the distal zone of sodium reabsorption. These results suggest that this segment may be the thin segment of the loops of HENLE.

Finally, the behaviour of tritiated water in the kidney shows special features which are closely related to the structure of the deep zones of the kidney (medulla and papilla), where both a counter-current multiplier system and a counter-current exchange system are responsible for the elaboration of hypertonic urine. For instance, the collecting ducts exhibit a high permeability to water, while the other structures present in the medulla and in the papilla, namely the *vasa recta* and the loops of HENLE, are very poorly efficient in assuming the renewal of water of the deep zones of the kidney. In fact, the turn-over rate of water in the deep zones in much more rapid during mannitol diuresis, which increases enormously the delivery of water to the collecting ducts, than during dehydration, where this delivery is reduced to a very low level.

BIBLIOGRAPHIE

AIKAWA, J. K. (1950). Fluid volums and electrolyte concentrations in normal rabbits. *Amer. J. Physiol.*, **162**, 695-702.

ALLEN, T. H. et REEVE, E. B. (1953). Distribution of « extraplasma » in the blood of some tissues in the dog as measured with ^{32}P and T 1824. *Amer. J. Physiol.*, **175**, 218-225.

AMIEL, Cl., GUINNEBAULT, M., BOUDIAK, C. et MOREL, F. (1961). La perméabilité du néphron pour les ions Na^+, K^+ et Cl^- étudiée chez le Lapin à l'aide d'indicateurs pendant l'épreuve de diurèse interrompue. *Rev. franç. Et. Clin. biol.*, **6**, 125-137.

BERLIN, M. (1962). Simultaneous measurement of blood flow, glomerular filtration rate and urine secretion on separate kidneys of anesthetized rabbits. *Acta physiol. scand.*, **55**, 245-254.

BERLINER, R. W. (1961). Renal mechanisms for potassium excretion. *Harvey Lect.*, **55**, 141-171.

BERLINER, R. W., KENNEDY, T. J. et ORLOFF, J. (1951). Relationship between acidification of the urine and potassium metabolism. *Amer. J. Med.*, **11**, 274.

BERLINER, R. W., LEVINSKY, N. G., DAVIDSON, D. G. et EDEN, M. (1958). Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.*, **24**, 730-744.

BLACK, D. A. K., DAVIES, H. E. F. et EMERY, E. W. (1955). The disposal of radioactive potassium injected intravenously. *Lancet*, 28 mai, 1097.

BLACK, D. A. K., DAVIES, H. E. F., EMERY, E. W. et WADE, E. G. (1956). Renal handling of radioactive potassium in man. *Clin. Sci.*, **15**, 277-283.

BING, J. et EFFERSÖE, P. (1948). Comparative tests of the thiosulfate and creatinine clearance in rabbits and rats. *Acta physiol. scand.*, **15**, 231-236.

BROD, J. et SIROTA, J. M. (1949). Effects of emotional disturbance on water diuresis and renal blood flow in the rabbit *Amer. J. Physiol.*, **157**, 31-39.

BROSDKY, W. A., REHM, W. S., DENNIS, W. H. et MILLER, D. G. (1955). Thermodynamic analysis of the intracellular osmotic gradient hypothesis of active water transport. *Science*, **121**, 203-303.

BRONNER, F. et THOMPSON, D. D. (1961). Renal transtubular flux of electrolytes in dogs with special reference to calcium. *J. Physiol.*, **157**, 232-250.

BURG, M. B. et ORLOFF, J. (1962). Effect of strophantidin on electrolyte content and PAH. accumulation of rabbit kidney slices. *Amer. J. Physiol.*, **202**, 565-571.

CHEW, R. M. (1961). Water metabolism of desert-inhabiting vertebrates. *Biol. Rev.*, **36**, 1-31.

CHINARD, F. P. (1955). Renal dead space as a function of urine flow in the anesthetized dog. *Amer. J. Physiol.*, **180**, 620-622.

CHINARD, F. P. (1957). Exploration of renal excretory mechanisms with radioactive sodium and potassium. *Council. for High Blood Pressure Research, Amer. Heart Ass.*, **6**, 39-64.

CHINARD, F. P. et ENNS, Th. (1955). Relative renal excretion patterns of sodium ion, chloride ion, urea, water and glomerular substances. *Amer. J. Physiol.*, **182**, 247-250.

COLLINS, W. D. et SWANN, H. G. (1948). Blood and interstitial spaces of the functional kidney. *Fed. Proc.*, **17**, 28.

CRABBE, J. et NICHOLS, G. Jr. (1959). Effects of adrenalectomy and aldosterone on sodium concentration in renal medulla of hydropenic rats. *Proc. Soc. exp. biol., N.-Y.*, **101**, 168-170.

EISEN, V. D. et HARRIS, F. T C. (1957). Demonstration of early renal uptake of potassium -42 by an autoradiographic method for water-soluble isotopes of short half-life. *Nature*, **180**, 440-441.

EMERY, E. W., HOLMES, R., DAVIES, H. E. S. et BLACK, D. A. K. (1955). Renal uptake of radioactive potassium. *Clin. Sci.*, **14**, 241-244.

GIBSON, J. G. II, SELIGMAN, A. M., PEACOCK, W. C., AUB, J. C., FINE, J. et EVANS, R. D. (1946). The distribution of red cells and plasma in large and minute vessels of the normal dog, determined by radioactive isotopes of iron and iodine. *J. Clin. invest.*, **25**, 848-857.

GIEBISCH, G. (1958). Electrical potential measurements on single nephrons of Necturus. *J. cell. comp. Physiol.*, **51**, 221-239.

GIEBISCH, G. (1961). Measurements of electrical potential differences ou single nephrons of the perfused Necturus kidney. *J. gen. Physiol.*, **44**, 659-678.

GINSBURG, J. M. et WILDE, W. S. (1954). Distribution kinetics of intrave nous radiopotassium *Amer. J. Physiol.*, **179**, 63-75.

GOTTSCHALK, C. W. (1961). Micropuncture studies of tubular function in the mammalian kidney. *The Physiologist.*, **4**, 35-55.

GOTTSCHALK, C. W. et MYLLE, M. (1959). Micropuncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism : evidence for the counter-current hypothesis. *Amer. J. Physiol.*, **196**, 927-936.

GUINNEBAULT, M. (1961). Corrélations entre la cinétique du renouvellement de l'eau et des électrolytes et la structure anatomique du rein. *C. R. Ier Congr. int. Nephrol.*, Evian, 127-144.

GUINNEBAULT, M. et MOREL, F. (1957). Rôle de la surrénale dans les mécanismes de concentration de l'urine. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **244**, 2741-2745.

HAMBURGER, J., RICHET, G., CROSNIER, J. et FUNCK-BRENTANO, J. L. (1962). *L'insuffisance rénale*, Springer Verlag 637 pp.

HARE, R. S. (1950). Endogenous creatinine in serum and urine. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **74**, 148-151.

HARGITAY, B. et KUHN, W. (1951). Das Multiplikationsprinzip als Grundlage der Harnkonzentrierung in der Niere. *Z. Elektrochem.*, **55**, 539-558.

HEGGIE, J. F. (1952). Vascular architecture of the kidney. *Ciba Found. Symp. on Visceral Circulation*, Churchill, London.

HIERHOLZER, K. (1961). Secretion of potassium and acidification in collecting ducts of mammalian kidney. *Amer. J. Physiol.*, **201**, 318-324.

HIERHOLZER, K., CADE, R., GURD, R. S., KESSLER, R. H. et PITTS., R. F. (1960). Stop-flow analysis of renal reabsorption and excretion of the sulfate in the dog. *Amer. J. Physiol.*, **198**, 833-837.

HILGER, H. H., KLÜMPER, J. D. et ULLRICH, K. J. (1958). Wasserrückresorption und Ionentransport durch die Sammelrohrzellen der Saügetiernieren. *Pflüg. Arch.*, **267**, 218-237.

HODGKIN, A. L. et HOROWICZ, P. (1958). Movements of Na and K in single muscle fibres. *J. Physiol., London*, **145**, 405-432.

HOLLATZ, W. (1922). Das Massenverhältnis von Rind zu Mark in der Niere des Menschen und einiger Säugetiere und seine Bedeutung für die Nierenformen. *A. Anat.*, **65**, 482.

HOSHIKO, T., SWANSON, R. E. et VISSCHER, M. D. (1956). Excretion of Na^{22} and K^{42} by the perfused bullfrog kidney and the effect of some poisons. *Amer. J. Physiol.*, **184**, 542-547.

JAENIKE, J. R. et BERLINER, R. W. (1960). A study of distal renal tubular functions by a modified stop flow technique. *J. Clin. Invest.*, **39**, 481-490.

JARAUSCH, K. H. et ULLRICH, K. J. (1957). Zur Technik der Entnahme von Harnproben aus einzelnen Sammelrohren der Säugetierniere mittels Polyäthylencapillaren. *Pflüg. Arch.*, **264**, 88-94.

KARGER, W. (1960). Ueber eine Modification der Kurzschlussmethode von H. H. USSING zur Messung von aktiven Ionentransport-vorgängen an röhrenförmigen Epithel-Membranen. *Nierensymposion*, Göttingen, G. Thieme Verlag, 20-29.

KASHGARIAN, M. et STOECKLE, H. (1962). Electrochemical potential difference of Na and Cl during zero net flow in single rat kidney tubules. *Proc. XXII, Int. Congr. Physiol., Leiden*, 253.

KEYNES, R. D. et LEWIS, P. R. (1951). The sodium and potassium content of cephalopod nerve fibres. *J. Physiol., London*, **114**, 151-182.

KRAKUSIN, J. S. et JENNINGS, R. B. (1955). Radio-autographic localization of Na^{22} in the rat kidney. *A.M.A. Arch. Path.*, **59**, 471-479.

KRAMER, K., THURAU, K. et DEETJEN, P. (1960). Hämodynamik des Nierenmarks I. Mitteilung Capilläre Passagezeit, Blutvolumen, Durchblutung, Gewebshämatokrit und O_2. Verbrauch des Nierenmarks *in situ*. *Pflüg. Arch.*, 251-269.

KUHN, W. et RYFFEL, K. (1942). Herstellung konzentrierter Lösungen aus verdünnten durch blosse Membran-wirkung. Ein Modellversuch zur Funktion der Niere. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. chem.*, **276**, 145-178.

LAINE-BÖSZÖRMENYI, M. et FALLOT, P. (1960). Etude de l'absorption digestive de l'eau chez des malades atteints de cirrhose du foie, à l'aide de deux indicateurs de l'hydrogène. *Int. J. appl. Radiat.*, **7**, 223-243.

LASSEN, N. A. et LONGLEY, J. B. (1961). Counter-current exchange in vessels of renal medulla. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.-Y.*, **106**, 743-748.

LASSITER, W. E., GOTTSCHALK, C. W. et MYLLE, M. (1961). Micropuncture study of net transtubular movement of water and urea in nondiurectic mammaliean kidney. *Amer. J. Physiol.*, **200**, 1139-1146.

LASSITER, W. E., GOTTSCHALK, C. W. et MYLLE, M. (1962). Albumin concentration and osmolality of vasa recta blood in hamster papilla. *Clin. Res.*, **10**, 66.

LEAF, A. (1960). Kidney, water and electrolytes. *Ann. Rev. Physiol.*, **22**, 111-168.

LEVINSKY, N. G. et BERLINER, R. W. (1959). The role of urea in the urine concentrating mechanism. *J. clin. Invest.*, **38**, 741-748.

LICHTFIELD, J. B. et BOTT, P. A. (1962). Micropuncture study of renal excretion of water, K, Na and Cl in the rat. *Amer. J. Physiol.*, **203**, 667-670.

LILIENFIELD, L. S. et MAGANZINI, M. C. (1960). Regulation of medullary flow. *Excerpta. med.*, **29**, 87.

LILIENFIELD, L. S., PORFIDO, F. A. et ROSE, J. C. (1956). The hematocrit of the dog kidney : differences in red blood cell ans plasma transit time. *J. clin. Invest.*, **35**, 721.

LILIENFIELD, L. S., ROSE, J. C. et LASSEN, N. A. (1958). Diverse distribution of red cells and albumin in the dog kidney. *Circul. Res.*, **8**, 810.

MAGNIER, J. (1962). Essai d'histologie et de physiologie comparée du rein de quelques Rongeurs. *Diplôme Et. sup. Faculté des Sciences, Paris.*

MALVIN, R. L. et WILDE, W. S. (1959). Washout of renal countercurrent Na gradient by osmotic diuresis. *Amer. J. Physiol.*, **197**, 177-180.

MALVIN, R. L., WILDE, W. S., VANDER, A. J. et SULLIVAN, L. P. (1958). Localization and characterization of sodium transport along the renal tubule. *Amer. J. Physiol.*, **195**, 549-557.

MARSH, D. et RUMRICH, G. (1962). Micropuncture analysis of potassium concentration in mammalian renal tubular fluid. *Proc. XXII int. Congr. Physiol., Leiden*, 251.

MARSHALL, E. K. Jr. (1934). The comparative physiology of the kidney in relation to theories of renal secretion. *Physiol. Rev.*, **14**, 133-159.

MORALES, P. A., CROWDER, C. H., FISHMAN, A. P., MAXWELL, M. H. et GOMEZ, D. M. (1950). Measurement and significance of urinary appearance time in the dog. *Amer. J. Physiol.*, **163**, 454-460.

MOREL, F. (1950). Mesure des échanges capillaires à l'aide des indicateurs radioactifs. *Helv. Physiol. Acta*, **8**, 146-168.

MOREL, F. (1955). Les modalités de l'excrétion du potassium par le rein : étude expérimentale à l'aide du radiopotassium chez le Lapin. *Helv. physiol. Acta*, **13**, 276-294.

MOREL, F. (1961). Étude de l'excrétion tubulaire du potassium. *Proc. 1st Int. Congr. Nephrol.*, Evian, 16-39.

MOREL, F. et AEBEHARDT, A. (1957). La distribution de l'eau chez le Lapin en hypothermie. Étude expérimentale à l'aide de radiosodium et d'eau tritiée. *Rev. franç. Et. Clin. et Biol.*, **2**, 782-788.

MOREL, F., AMIEL, Cl. et FALBRIARD, A. (1959). Les mécanismes d'excrétion de l'eau par le rein étudiés à l'aide d'eau tritiée chez le Lapin au cours de l'épreuve de diurèse interrompue. *Rev. franç. Et. Clin. et Biol.*, **8**, 773-779.

MOREL, F. et BOUDIAK, C. (1962). Recherches sur les mécanismes du transfert des ions chlore et potassium à travers l'épithélium tubulaire distal du rein. *Helv. Physiol. Acta*, **20**, 173-192.

MOREL, F. et COMBRISSON, A. (1955). Cinétique de la distribution du radiosodium chez le Lapin en hypothermie. *Rapport C.E.A. n° 420.*

MOREL, F. et COMBRISSON, A. (1957). Les échanges de sodium durant l'hypothermie : étude expérimentale à l'aide du radiosodium chez le Lapin. *Rev. franç. Et. Clin. et Biol.*, **2**, 703-716.

MOREL, F. et FALBRIARD, A. (1959). Étude de la perméabilité des diverses parties du néphron pour les ions Na^+ et K^+. *Rev. franç. Et. clin. et biol.*, **4**, 471-474.

MOREL, F. et GUINNEBAULT, M. (1956). Origine tubulaire du potassium excrété par le rein : étude expérimentale à l'aide du radiopotassium K^{42} chez le Lapin. *Helv. Physiol. Acta*, **14**, 255-263.

MOREL, F. et GUINNEBAULT, M. (1958). Emploi du potassium -42 pour l'étude du fonctionnement In : *Radioisotopes in scientific research proc. 1st UNESCO int. Conf. Paris*, 1959, Pergamon press, London, **4**, 108-119.

MOREL, F. et GUINNEBAULT, M. (1961). Les mécanismes de concentration et de dilution de l'urine. *J. Physiol. Paris*, **53**, 75-130.

MOREL, F., GUINNEBAULT, M. et AMIEL, C. (1960). Mise en évidence d'un processus d'échange d'eau par contre-courant dans les régions profondes du rein de Hamster. *Helv. Physiol. Acta*, **18**, 183-192.

MOREL, F. et SERREL, F. (1949). Enregistrement graphique de la concentration d'un produit radioactif dans les liquides de l'organisme à l'aide d'un intégrateur mécanique. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **229**, 447-449.

MUDGE, G. H. (1951). Studies on potassium accumulation by rabbit kidney slices. Effect of metabolic activity. *Amer. J. Physiol.*, **165**, 113-127.

MUDGE, G. H., AMES III, A., FOULKS, J. et GILMAN, A. (1950). Effect of drugs on renal secretion of potassium in dog. *Amer. J. Physiol.*, **161**, 151-158.

OCHWADT, B. (1959). Nierendurchblutung und Diurese. *In* : SCHWIEGK. *Diurese und Diuretica*, 1 vol., Springer Verlag, Berlin, 1-13, 832 pp.

OKEN, D. E. et SOLOMON, A. K. (1961). Micropuncture studies of potassium transport in the proximal tubule of Necturus kidney. *Proc. 1st Int. Congr. Nephrol., Evian*, 52-56.

PAPPENHEIMER, J. R. et KINTER, W. B. (1956). Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics. *Amer. J. Physiol.*, **195**, 377-390.

PELLERIN, P. (1957) Technique d'autoradiographie à très basse température. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **244**, 1555-1558.

PETER, K. Die Nierenkanälchen des Menschen und einiger Säugetierniere. In : *Untersuchungen über Bau und Entwickelung der Niere*, 1 vol., Fisher Iena, 335-336.

PITTS, R. F. (1959). *The physiological basis of diuretic therapy*, 1 vol., C. C. Thomas, Springfield Ill, 332 pp.

PITTS, R. F., GURD, R. S., KESSLER, R. H. et HIERHOLZER, K. (1958). Localization of acidification of urine, potassium and ammoniac secretion and phosphate reabsorption in the nephron of the dog. *Amer. J. Physiol.*, **194**, 125-143.

RAYNAUD, C. (1962). Renal excretion of magnesium in the rabbit. *Amer. J. Physiol.*, **203**, 639-654.

RENKIN, E. M. (1959). Transport of ^{42}K from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscle. *Amer. J. Physiol.*, **193**, 1205.

ROLF., D. SURTSHIN, A. et WHITE, H. L. (1950). A modified diphenylamine procedure for fructose and inulin determination. *Proc. Soc. Exp. Biol., N.-Y.*, **72**, 351-354.

SCHLOERB, P. R., FRIIS-HANSEN, B. J., EDELMAN, S., SOLOMON, A. K. et MOORE, F. D. (1950). The measurement of total body water in the human subject by deuterium oxyde dilution with a consideration of the dynamics of deuterium distribution. *J. clin. Invest.*, **29**, 1296.

SCHMIDT-NIELSEN, B. (1960). Urea excretion. *Nierensymposion*, Thieme Verlag Stuttgart, 82-100.

SCHMITD-NIELSEN, B. et O'DELL, R. (1961). Structure and concentrating mechanism in the mammalian kidney. *Amer. J. Physiol.*, **200**, 1119-1124.

SCHMIDT-NIELSEN, B., ULLRICH, K. J., O'DELL, R., PEHLING, G., GOTTSCHALK, C. W., LASSITER, W. E. et MYLLE, M. (1960). Micropuncture study of the composition of fluid from cortical nephrons in the rat kidney. *Excerpta med.*, **29**, 72.

SCHOFFENIELS, E. (1957). An isolated single electroplax preparation. II. Improved preparation for studying ion flux. *Biochim. Biophys. Acta*, **26**, 585-596.

SHEPPARD, C. W. et MARTIN, W. R. (1950). Cation exchange between cells and plasma of mammalian blood. *J. gen. Physiol.*, **33**, 703.

SMITH, H. W. (1951). *The kidney. Structure and function in health an disease*, 1 vol. Oxford Univ. Press, N.-Y, 1049 pp.

SMITH, H. W. (1956). *Principles of renal physiology*, 1 vol., Oxford Univ. Press. N.-Y, 237 pp.

SOLOMON, A. K. (1959). Ion and water transport in single proximal tubule of the Necturus kidney. 1er *Coll. Biol., Saclay*, Pergamon Press., London, 106-123.

SOLOMON, S. (1957). Transtubular potential differences of rat kidney. *J. cell. comp. physiol.*, **49**, 351.

SPERBER, I. (1944). Studies on the mammalian kidney. *Zool. Bidrag Uppsala*, **22**, 249-431.

STEWART, J. M. (1950). Effect of barbiturate anesthesia on potassium metabolism in the rabbit and the dog. *Amer. J. Physiol.*, **163**, 622-632.

SULLIVAN, L. P. (1961). Effect of Na and impermeant anions on renal K transport during stopped flow. *Amer. J. Physiol.*, **201**, 774-780.

SULLIVAN, L. P., WILDE, W. S. et MALVIN, R. L. (1960). Renal transport sites for K, H, and NH_3. Effect of impermeant anions on their transport. *Amer. J. Physiol.*, **198**, 244-254.

SWANSON, R. E., HOSHIKO, T. et VISSCHER, M. B. (1956). Transtubular water movement in the isolated doubly-perfused bullfrog kidney. *Amer. J. Physiol.*, **184**, 535-541.

THURAU, K. (1960). Nierenmark-durchblutung. *Nierensymposion*, Thieme Verlag, Stuttgart, 121-139.

THURAU, K., DEETJEN, P. et KRAMER, K. (1960). Hämodynamik des Nierenmarks. II. Mitteilung Wechselbeziehung zwischen vaskularem und tubulärem Gegenstromsystem bei arteriellen Drucksteigerungen, Wasserdiurese und osmotischer Diurese. *Pflüg. Arch.*, **270**, 270-285.

THURAU, K., SUGUIRA, T. et LILIENFIELD, L. S., 1960. *Clin. Res.*, **8**, 383.

ULLRICH, K. J. (1959). Das Nierenmark. Struktur, Stoffwechsel und Funktion. *Ergebn. Physiol.*, **50**, 433-389.

ULLRICH, K. J. (1960). Function of the collecting ducts. *Circulation*, **21**, 869-874.

ULLRICH, K. J., DRENCKHAHN, F. O. et JARAUSCH, K. H. (1955). Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und verdünnung. *Pflüg. Arch.*, **261**, 62-77.

ULLRICH, K. J., KRAMER, K. et BOYLAN, J. W. (1961). Present knowledge of the countercurren system in the mammalian kidney. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, **3**, 395-431.

ULLRICH, K. J., PEHLING, G. et ESPINAR-LAFUENTE, M. (1961). Wasser und Elektrolytfluss im vasculären Gegenstromsystem des Nierenmarks. *Pflüg. Arch.*, **273**, 652-572.

USSING, H. et ZERAHN, K. (1951). Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuit isolated frog skin. *Acta physiol. scand.*, **23**, 110.

VANDER, A. J. (1961). Potassium secretion and reabsorption in distal nephron. *Amer. J. Physiol.*, **201**, 505-510.

WALKER, A. M., BOTT, P. A., OLIVER, J. et MAC DOWELL, M. C. (1941). The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney. *Amer. J. Physiol.*, **134**, 580-595.

WALKER, W. G., COOKE, C. R., PAYNE, J. W., BAKER, R. F. et ANDREW, D. J. (1961). Mechanism of renal potassium secretion studied by a modified stop-flow technique. *Amer. J. Physiol.*, **200**, 1133-1138.

WALKER, W. G. et WILDE, W. S. (1952). Kinetics of radiopotassium in the circulation. *Amer. J. Physiol.*, **170**, 401.

WESSON, J. G. Jr. et ANSLOW, W. P. (1952). Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis. *Amer. J. Physiol.*, **170**, 255-269.

WHITTAM, R. et DAVIES, R. E. (1954). Relations between metabolism an the rate of turnover of sodium and potassium in guinea pig kidney-cortex slices. *Biochem. J.*, **56**, 445-453.

WHITTAM, R. et GUINNEBAULT, M. (1960). The efflux of potassium from electroplaques of electric eels. *J. gen. Physiol.*, **43**, 1171-1191.

WHITE, H. L., ROLF, D. et TOSTESON, D. C. (1961). Water and sodium exchange in renal tubule fluid. *Amer. J. Physiol.*, **200**, 591-560.

WILDE, W. S. et HOWARD, J. P. Renal tubular action of ouabain on Na and K transport during stop-flow and slow-flow technique. *J. Pharmacol.*, **130**, 232-238,.

WILDE, W. S. et MALVIN, R. L. (1958). Graphical placement of transport segments along the nephron from urine concentration patterns developed with the stop-flow technique. *Amer. J. Physiol.*, **195**, 153-160.

WILLIAMSON, M. E., SKULAN, T. W. et SHIDEMAN, F. E. (1961). Effects of adrenalectomy and desoxycorticosterone on stop-flow patterns os fodium and potassium in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **131**, 49.

WINDHAGER, E. E. et GIEBISCH, G. (1961). Micropuncture study of renal tubular transfer of sodium chloride in the rat. *Amer. J. Physiol.*, **200**, 581-590.

WINDHAGER, E. E. et GIEBISCH, G. (1961). Comparison of short circuit current and net water movement in single perfused proximal tubules of rat kidneys. *Nature*, **191**, 1205-1206.

WINDHAGER, E. E., WHITTEMBURY, G., OKEN, D. E., SCHATZMANN, H. J. et SOLOMON, A. K. (1959). Single proximal tubules of the necturus kidney. III. Dependance of H_2O movement on NaCl concentration. *Amer. J. Physiol.*, **197**, 313-318.

WINKLER, A. W. et SMITH, P. K. (1942). Renal excretion of potassium salts. *Amer. J. Physiol.*, **138**, 94.

WINTON, F. R. (1959). Present concepts of the renal circulation. *Arch. Int. Med.*, **103**, 495-502.

WIRZ, H. Der osmotische Druck des Blutes in der Nierenpapille. *Helv. Physiol. Acta*, **11**, 20-29.

WIRZ, H. (1956). The location of antidiuretic action in the mammalian kidney. *The neurohypophysis* (H. Heller, éd.) *Butterworths, London*, 157-169.

WIRZ, H. (1961). Kidney, water and electrolytes metabolism. *Ann. Rev. Physiol.*, **23**, 577-606.

WIRZ, H. et BOTT, P. A. (1954). Potassium and reducing substances in proximal tubule fluid of the rat kidney. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **87**, 405.

WIRZ, H., HARGITAY, B. et KUHN, W. (1950). The concentration process in mammalian kidney located by a microcryoscopic method. *XVIII^e Int. Physiol. Congress. Copenhague.*

WIRZ, H., HARGITAY, B. et KUHN, W. (1951). Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie. *Helv. Physiol. Acta*, **9**, 196-207.

Librairie Masson et C^ie, Paris. — Dépôt légal 1964 (2^e trimestre) : 4156.
Poitiers. — S.F.I.L. et Imp. Marc Texier réunies. — *Printed in France.*

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Recherches récentes sur les mécanismes de transports actifs d'ions au niveau de la membrane cellulaire.

Vu et approuvé :
Paris, le 3 février 1964
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.